

Année 1965 - N° 123

LA PYODERMITE PHAGEDENIQUE DYSGLOBULINÉMIQUE

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 30 juin 1965

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

HERMIER-ABGRALL Claude

née le 2 juin 1937

à La Tronche (Isère)

EDITIONS DE L'A.G.E.L.

20, Rue François-Garcin — LYON (3^e)

1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1965 .N°

TITRE DE LA THESE

LA PYODERMITE PHAGEDENIQUE
DYSGLOBULINEMIQUE

T H E S E
présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON
et soutenue publiquement le 30 JUIN 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NOM - Prénom HERMIER Claude
née le 2 Juin 1937
à La Tronche (Isère)



A MON PERE

A MA MERE

Ils ont été mes premiers maitres et m'ont donné le goût de l'étude ; leurs hautes qualités morales jointes à une tendresse sans défaillance suscitent ma plus profonde admiration.

Ils ont consenti de nombreux sacrifices : que ce travail leur soit le témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MON MARI

Tout mon amour.

A DANIEL et MARC

Toute ma tendresse.

A mes beaux-parents

qui m'ont accueillie avec tant de gentillesse.

A toute ma famille et

ma belle-famille.

A notre maître et président de Thèse

Monsieur le P^r H. THIERS

Il nous a toujours reçue avec une bienveillance toute paternelle.

Pendant les trois mois trop courts passés dans son Service, nous avons pu admirer sa riche expérience clinique, la finesse de son esprit, son sens de l'humour et de l'anecdote et apprécier l'atmosphère cordiale qu'il sait faire régner autour de lui.

Il a bien voulu présider cette thèse: nous l'en remercions vivement et espérons ne pas trop le décevoir.

A notre maître et juge Mr le Dr J. THIVOLET

Tout au long de l'année passée à ses côtés, nous avons été séduite par son enthousiasme et la jeunesse de son caractère, associés à une rigueur toute scientifique et à une grande honnêteté professionnelle.

Il nous a confié le sujet de ce travail : nous le remercions vivement de sa confiance et de l'indulgence qu'il nous a souvent témoignée.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond attachement.

A nos maîtres et juges

Monsieur le P^r M. GIRARD

Il a été notre maître à la Faculté comme à l'hôpital; la grande clarté de son enseignement, la précision de ses diagnostics, la justesse de son sens clinique ont fait l'objet de notre admiration la plus profonde.

Il a toujours fait preuve à notre égard d'une grande compréhension.

C'est un honneur pour nous de le compter aujourd'hui parmi nos juges.

Monsieur le D^r D. COLOMB

C'est lui qui nous a fait prendre contact avec la dermatologie, dont il nous a enseigné les premiers éléments avec infiniment de patience et de gentillesse.

Il sait concilier un indéniable respect des traditions avec une connaissance approfondie de la dermatologie moderne.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère gratitude.

A nos maîtres dans les hôpitaux

Externat

Monsieur le professeur	WERTHEIMER
Monsieur le docteur	MANSUY
Monsieur le docteur	BRUN
Monsieur le docteur	KALB
Monsieur le docteur	GIGNOUX
Monsieur le professeur	BERTRAND
Monsieur le docteur	GUILLEMIN
Monsieur le professeur	P.F. GIRARD
Monsieur le docteur	GARDE
Monsieur le professeur	M. GIRARD

Internat

Monsieur le docteur	IMBERT
Monsieur le docteur	COLOMB
Monsieur le docteur	DEVIC
Monsieur le professeur	THIERS
Monsieur le docteur	THIVOLET

A nos conférenciers d'externat et d'internat

M.M.: J-P. HAGUENAUER, M. PERRIN-FAYOLLE,
F. MARTIN, P. MEYER, J. ROULLET

A Soeur PEYRACHE

Aux Services de dermatologie et de physiothérapie de
l'hôpital de l'Antiquaille

A mes camarades de l'externat et de l'internat

A tous mes amis.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires:

M. J. LEPINE - Membre de l'Institut

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J. F. CIER

Assesseurs: MM. M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique & Hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologique
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie & audio- phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologie
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale

MM. LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale Infantile & Hygiène du 1er Age
GONIN	Thérapeutique
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.F.	Physiologie A.
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
SARROUY Charles	Clinique médicale infantile
MATHIEU	Clinique gynécologique
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
X.....	Clinique des maladies infectieuses
X.....	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale
TRAEGER	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie
de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
GARIN	Parasitologie
TOLOT	Médecine du travail

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

MM. CREYSSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-Radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
De MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine Générale
FRIES	Médecine Générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine Générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
KALB	Pneumo-phthisiologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie Générale
VIALA	Médecine Générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
COLIN	Médecine légale

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FLANDROIS	Physiologie
VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
ROLLET	Pharmacie galénique

AGREGES EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale

MM.	DUMONT Martial	Obstétrique
	DURAND	Urologie
	FRANCILLON	Chirurgie générale
	SAUBIER	Chirurgie générale
	SCHOTT	Neuro-psychiatrie
	ALLEGRE	Neuro-chirurgie
	CHASSARD	Electro-radiologie
	FAYASSE	Orthopédie
	GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
	GARDE	Médecine générale
	HUGONNIER	Ophtalmologie
	MARET	Chirurgie générale
	MORNEX	Médecine générale
	MOUNIER-KUHN Alain	Chirurgie générale
	NORMAND	Médecine générale
	PERRIN André	Médecine générale
	DUMAS	Stomatologie
	GARMIER	Obstétrique
	NOEL	Médecine générale
	SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la thèse :

Président :	M. le Professeur H. THIERS
Assesseurs :	MM. M. GIRARD
	J. THIVOLET
	D. COLOMB

INTRODUCTION ET DEFINITION DU SUJET

Il y a quelques mois, entrant dans le Service de Dermatologie de l'Hôpital de l'Antiquaille (Pr Agr. THIVOLET) , un malade porteur d'ulcérations cutanées d'une gravité inhabituelle, et présentant conjointement un syndrome biologique de plasmocytose maligne. L'on pouvait supposer que l'association de deux affections peu fréquentes en elles-mêmes n'était pas tout à fait fortuite, et nous avons parcouru la littérature à la recherche d'observations similaires.

Le terme de "pyodermite phagédénique dysglobulinémique" désigne par conséquent l'association de lésions cutanées de pyodermite phagédénique ulcéreuse et gangréneuse (Burrowing phagedenic ulcer) et d'altérations quantitatives et qualitatives des globulines sanguines, portant plus précisément sur le "système gamma", selon trois grandes rubriques :

- syndrome déficitaire (carence en anticorps)
- dysglobulinémies malignes
- dysglobulinémies "essentiellles".

I - LA LÉSION CUTANÉE

Elle a été décrite par plusieurs auteurs, dans un contexte étiologique variable, d'où l'emploi de nombreuses terminologies, et plus particulièrement "Phagédénisme géométrique de BROCC et CLEMENT SIMON" pour les auteurs français, "pyoderma" ou "echtyma gangrenosum de BRUNSTING, GOECKERMANN et O'LEARY" pour les auteurs anglo-saxons.

Au demeurant, la lésion cutanée est la même (DEGOS) et, pour ne pas prêter à confusion, nous utiliserons le terme de "pyodermite phagédénique", qui a le mérite de ne concerner que les caractères anatomiques et évolutifs de l'ulcération cutanée.

Il faut préciser en outre que, si dans le report des observations de la littérature il nous arrive de parler de pyoderma gangrenosum, c'est pour rester fidèle aux termes choisis par les auteurs mêmes dans leurs publications, mais là encore cette appellation aura une visée purement morphologique.

Au point de vue macroscopique

A) La lésion initiale

n'a pas été décrite de la même manière par tous les auteurs. Il peut s'agir :

- de macules rouges évoluant en vésicules pleines de sérosité louche, qui s'ouvrent et se creusent en ulcérations (GAMBARDELLA et GRAZIANO-PERCIVAL)
- de nodosités dermiques qui s'ulcèrent secondairement (WARREN et SOMMERS-SAMITZ)
- de points de folliculite (PIERARD et coll.)

- de petits furoncles, ou éléments furonculoïdes (DEGOS)

Quel que soit leur aspect d'origine, ces lésions se transforment rapidement en

B) Une vaste ulcération

de caractère stéréotypé, et qui retiendra plus particulièrement notre attention.

Elle est habituellement peu profonde, étalée en surface, nettement limitée, à bords classiquement circulaires ou polycycliques, avec

1°) Un bourrelet périphérique inflammatoire

qui forme un talus rouge et infiltré, dur, large de cinq à vingt millimètres, plus ou moins saillant.

- Son versant interne,

abrupt, est creusé de clapiers purulents dont la pression fait sourdre un pus épais; il a une base partiellement décollée, sans qu'il existe de sillon régulier continu.

- Son versant externe

rejoint en pente douce la peau saine en formant une auréole érythémateuse.

2°) La surface ulcérée

Estassez régulière, tantôt rouge vif et finement granuleuse, tantôt grisâtre et recouverte d'un enduit sanieux, de croûtes, de lambeaux de tissu secondairement nécrosé.

La lésion est plus ou moins douloureuse, parfois paradoxalement indolente. Elle ne s'accompagne généralement pas de lymphangite, ni d'adénopathies inflammatoires.

C) L'ulcération se constitue et s'accroît en général très

rapidement, parfois de façon explosive (Thèse de Mme HAHN); le plus souvent de façon régulière, excentriquement, tout en gardant son bourrelet périphérique qui semble être un véritable foyer évolutif.

Parfois la progression est plus capricieuse,serpigineuse (au niveau des plis).

Après une extension rapide, la lésion se stabilise, puis se cicatrise, le plus souvent à partir du centre, d'où la forme "à centre cutané épidermique" de BROCCQ et SIMON) en plusieurs mois à plusieurs années, avec des arrêts, des reprises, des récurrences (DEGOS).

Histologiquement

Dans tous les cas est réalisé un aspect d'ulcération inflammatoire non spécifique: l'épiderme est le siège d'une acanthose plus ou moins marquée; le chorion est remplacé par des masses nécrotiques, dans lesquelles se trouvent de nombreux polynucléaires. Dans la zone périphérique de l'ulcère existe un tissu de granulation assez lâche, avec infiltration de leucocytes, de plasmocytes, de lymphocytes; parfois prolifération histiocytaire. En profondeur, les vaisseaux peuvent être le siège d'épaississements pariétaux et de thromboses.

Ces ulcérations, uniques ou multiples, se caractérisent par leur capacité d'extension, parfois gigantesque, et par leur nature particulièrement tenace et récidivante, rebelle aux thérapeutiques locales.

La lésion cutanée ainsi décrite représente l'élément commun à toutes les observations colligées ci-dessous. Ce sont des résumés limités aux faits cliniques essentiels. En ce qui concerne les données biologiques, le lecteur voudra bien se reporter aux tableaux

situés en encart à la fin du chapitre "Observations". Ils sont au nombre de cinq :

- 1- Classification des observations par diagnostic
- 2- Examens concernant plus spécifiquement la dysglobulinémie
- 3- Examens généraux
- 4- Stigmates biologiques de la carence en anticorps
- 5- Les thérapeutiques mises en oeuvre et leurs résultats.

II -

OBSERVATIONS

1 - MARCUSSEN . 1955 .

- . Homme de 71 ans
- . En bonne santé jusqu'à 41 ans
- . Mais qui, de 1929 à 1953 a présenté plus de quatorze poussées d'ulcérations isolées ou multiples, dont trois seulement nécessitèrent l'hospitalisation. Elles finirent par se cicatriser spontanément ou après radiothérapie et injections d'auto-vaccin.
- . En Août 1953 apparaît sur la partie gauche de l'abdomen une ulcération qui semble - comparée à la taille des cicatrices - beaucoup plus importante que les précédentes et se développe rapidement jusqu'à atteindre au cours de deux poussées une surface respective de 1200 et 2300 centimètres carrés.
- . La lésion était entourée par une zone rouge, indurée de deux centimètres de large. Les bords de l'ulcération étaient légèrement éversés, décollés, rouge sombre; le fond de l'ulcère, couvert par un tissu nécrotique spongieux et très friable, de granulations légèrement saignantes, laissant exsuder un abondant muco pus.
- . A l'examen histologique: inflammation aiguë pénétrant en profondeur, de caractère non spécifique, avec nécrose abondante.
- . Au point de vue biologique, il existait essentiellement à côté d'une hypoprotéïnémie modérée, imputable à la vaste surface de déperdition représentée par les ulcères, une hypogamma globulinémie très marquée, persistant plusieurs semaines après

la guérison clinique.

- L'évolution fut marquée par
 - . l'atteinte de l'état général (chute de poids de seize kilogs, température subfébrile, asthénie) même après guérison des lésions cutanées.
 - . La progression des ulcérations selon deux poussées successives, rebelles aux antibiotiques administrés en fonction de la sensibilité des germes recueillis, mais cédant à l'administration de gamma-globulines :
 - au cours de la première poussée, 50 ml par jours pendant cinq jours. Dès le deuxième jour, début de l'épithéliation, qui se poursuivra pendant trois semaines, alors que la nécrose périphérique continue à progresser pendant six jours.
Le huitième jour, une légère augmentation de la fraction gamma du sérum fut constatée.
 - au cours de la seconde poussée, 50 ml par jour furent administrés pendant trois jours: l'épithéliation débuta le troisième jour, la nécrose se poursuivit pendant 26 jours, puis les vastes ulcérations se cicatrèrent. Il n'y eut pas, cette fois, d'élévation du taux des gamma globulines sanguines qui, au contraire, devinrent indosables.

2 - LATIMER et coll. 1955.

- . Femme de 39 ans
- . Sans antécédents infectieux remarquables, mais dont la mère aurait présenté par deux fois, à l'occasion d'accouchements, des accidents infectieux graves, ne répondant qu'aux injections de "sérum".
- . Les manifestations cutanées débutent en Juin 1953, huit jours

après excision chirurgicale d'un nodule suspect du sein droit avec curage ganglionnaire sous-claviculaire. (L'histologie révéla qu'il s'agissait d'une lésion bénigne) Il existe alors une infection sévère de la plaie opératoire, dont les bords sont largement ouverts, laissant échapper un pus crémeux blanc-jaunâtre; très vite s'installe une nécrose des bords de la plaie, qui deviennent sombres, cyanotiques, décollés, le tissu cellulaire sous-cutané présentant l'aspect d'un anthrax (avec présence d'un staphylocoque doré coagulase-négative). La peau est atteinte, ainsi que le tissu cellulaire sous-cutané jusqu'au muscle et à l'aponévrose: en surface, le processus nécrotique se poursuit, jusqu'à réunir les deux plaies, s'étendant sur la moitié supérieure du sein droit, la moitié supérieure de la partie droite de la paroi thoracique et le côté droit du cou. A aucun moment muscles et aponévroses ne furent détruits.

- . A l'électrophorèse: taux très bas de gamma globulines.
- . L'évolution fut marquée par l'échec des antibiotiques et des transfusions de sang complet (d'ailleurs mal tolérées); le relatif succès de la radiothérapie pratiquée sur la moitié de la plaie: le jour même, le muscle pectoral mis à nu s'est couvert de tissu de granulation de bon aspect et l'extension du processus cellulitique a été stoppée sur tout le pourtour de la plaie; enfin, par l'effet spectaculaire de la cure de gamma-globulines (applications locales et injections intramusculaires: environ 4 cc par jour pendant huit jours): à partir du cinquième jour, la cellulite périphérique a rapidement diminué; la cicatrisation a progressé à partir des bords de la plaie et d'un îlot isolé d'épidermisation. Guérison totale en Octobre 1953.
- . Des analyses électrophorétiques ont été pratiquées chez tous les membres de la famille, et ont mis en évidence chez une

soeur de la malade un taux de gamma globulines sanguines de 0,7 g/100 ml.

3 - WRIGHT et GRECO. 1956.

- . Homme de 47 ans, alcoolique, maçon.
- . En bonne santé jusqu'en Août 1952, où apparaissent pour la première fois deux petits "boutons" sur la poitrine évoluant vers l'ulcération, puis vers la cicatrisation. Episode semblable en Janvier 1953.
- . En Février 1953, hospitalisation motivée par l'apparition d'ulcérations de la cuisse droite et de la fesse gauche, de huit à dix centimètres de diamètre, avec une base nécrotique, une bordure circulaire bien délimitée, décollée, rouge violacé.
L'état général restait assez bon, malgré une température élevée, et l'électrophorèse mettait en évidence une élévation nette des bêta-globulines et un abaissement de la fraction gamma.
- . L'évolution fut marquée par l'échec des traitements antibiotiques locaux et généraux, et par le succès de la corticothérapie (200 à 300 milligrammes par jour de cortisone) entraînant une défervescence rapide, en même temps que la réduction de surface des ulcérations devenues plus propres. A l'arrêt du traitement, rechute, suivie de l'échec d'une greffe; la reprise de la corticothérapie permit par contre la guérison des lésions en trois semaines, de même que la guérison d'une petite poussée ultérieure.
Il ne fut pas administré de gamma globulines, bien que le taux sanguin de ces dernières ait continué à baisser.

4 - STRITZIER . 1957 .

- . Garçon de 4 ans.
- . Ayant toujours été sujet à de sévères épistaxies.
- . En Août 1956, à la suite d'une hémorragie sévère, finalement contrôlée par un tamponnement nasal, se développa une dermatite de la levre supérieure et du pourtour de l'orifice narinaire gauche, qui se transforma très vite en un ulcère assez profond, creusant, avec une base granulomateuse d'un rouge brillant, et une périphérie sombre, violacée, en partie recouverte par une épaisse couche noirâtre.
- . L'analyse électrophorétique des protéines sanguines montrait une réduction nette du taux des gamma globulines
- . La biopsie, une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse avec signes inflammatoires, suggérant le pyoderma gangrenosum mais sans signe de malignité.
- . Sous l'influence de la TETRACYCLINE par voie générale, et des pansements (avec solution de NEOMYCINE à 0,5 %) la guérison fut obtenue en une semaine, avec constitution d'une cicatrice rétractile oblitérant l'orifice narinaire gauche, et nécessitant une intervention chirurgicale plastique

5 - BLOOM et coll.(N°1). 1958

- . Femme de 50 ans.
- . Aux antécédents infectieux chargés: infection de la hanche droite dans la première enfance, ayant laissé d'importantes séquelles orthopédiques; kyste pilonidal infecté; abcès axillaires à répétition; infection du sein droit et de la région vulvaire: abcès fréquents sur les membres et la région lombaire.

- . Une soeur de la malade souffrait d'acné kystique et pustuleuse rebelle.
- . L'affection dermatologique débuta par l'apparition, successivement en 1947 et en 1949 d'ulcérations, sur les bras et la région inguinale, qui se cicatrisèrent, puis l'installation à la face interne de la cuisse gauche d'un nodule qui prit par la suite un aspect de pyodermite végétante et récidiva après excision chirurgicale, tandis que se développaient de nombreuses lésions semblables sur le tronc et les cuisses.
- . A l'examen en 1951 existaient, au niveau de la hanche droite, des plis inguinaux, sur la cuisse et le sein droits, des masses granulomateuses, bien délimitées, en relief, d'allure tumorale, de taille variable; elles étaient grossièrement ovales, mesurant de 3 à 12,5 cm de long sur 2,5 à 5 cm de large; de couleur brun-rouge ou noirâtre; entourées par une zone infiltrée, violacée. La surface de ces lésions, papillomateuse et verruqueuse était criblée de petits abcès remplis de pus, alternant avec des excavations et des zones cicatricielles.
Sur l'ensemble du corps étaient dispersés quelques nodules et papulopustules, considérés comme des lésions au stade initial.
- . L'électrophorèse, pratiquée seulement en 1955, mit en évidence - une seule fois - un abaissement du taux des gamma globulines sériques.
- . Les biopsies répétées révélaient "un aspect compatible avec un granulome non spécifique ou une pyodermite végétante".
- . L'évolution fut marquée par le succès relatif des traitements des antibiotiques, associés au besoin à la chirurgie et aux

injections de vaccin préparé à partir de staphylocoque doré: réduction de la suppuration, affaissement des lésions, alternant avec des poussées où apparaissent de nouveaux éléments. Les cures de gamma-globulines entreprises en 1955 (10 cc tous les deux jours pendant huit jours, en séries répétées) entraînèrent une rémission totale malgré l'arrêt des antibiotiques; sous traitement d'entretien de 5 cc de gamma-globulines par semaine n'apparurent que quelques petits furoncles vite nettoyés.

6 - BLOOM et coll.(N°2): 1958.

- . Homme de 55 ans.
- . Sans antécédents remarquables.
- . Le début de l'affection cutanée remonte à 1955, par une petite ulcération post-traumatique du visage suivie au bout de quelques mois par l'apparition d'éléments semblables sur le visage, le tronc et les membres inférieurs, rebelles à la thérapeutique.
- . A l'examen, en Janvier 1956: existence sur l'abdomen et la région lombaire droite de plusieurs ulcères de 2 à 3 cm. de diamètre, très bien délimités, avec des bords érythémateux et décollés. Certaines lésions ont un fond propre, d'autres sont couvertes de pus. Sur la face postérieure de la jambe gauche, deux ulcérations bourgeonnantes, apparemment anciennes; sur le genou droit, nodules incrustés de la taille d'un pois à celle d'une cerise; ulcérations également sur la plante des pieds et les orteils. Sur la verge, présence de papules, les unes couvertes de croûtes brunâtres, les autres émettant une sérosité rosée.
- . L'électrophèse du sérum montre un abaissement considérable du taux des gamma globulines (environ 17 % de la normale).

- . La moëlle osseuse est normale
- . Les biopsies cutanées répétées révèlent une inflammation aiguë ou chronique, avec nécrose de la peau, compatibles avec le pyoderma gangrenosum.
- . Enfin, mauvais état général, diarrhée fréquente, sans anomalies décelables par la rectoscopie et le lavement baryté.
- . Le traitement par les gamma globulines (associés aux antibiotiques) inefficace aux doses de début (5 cc deux fois par semaine) a entraîné, à la dose de 10 cc deux fois par semaine, une légère amélioration (les lésions s'assèchent, les ulcères s'épidermisent en grande partie, mais n'empêchent pas une nouvelle poussée, avec accentuation de la sécrétion purulente, éclatement des zones épidermisées et altération de l'état général.

Mais les progrès décisifs furent obtenus au prix de l'administration de 20 cc de gamma globulines deux fois par semaine: cicatrisation de la plupart des lésions, aidée par l'électrodissection de leurs bords.

Seules les lésions des pieds restent rebelles et douloureuses, ne s'améliorant que lentement, avec la corticothérapie: mais elles semblent devoir être mises en grande partie sur le compte d'une artérite des membres inférieurs, diagnostiquée en 1956.

7 - BOLTON et coll. 1959 .

- . Homme de 57 ans, maraîcher .
- . Sans antécédents personnels ou familiaux remarquables (pas de colite).
- . Début de la maladie en 1954, où apparaissent de gros ulcères succédant à de petits "boutons" de la taille d'un pois, et qui récidivaient depuis 3 à 4 ans.

- . A l'examen, lésions de pyoderma gangrenosum à tous les stades, réparties sur presque tout le corps et les membres.
- . De 1954 à 1959, alternance d'améliorations et d'aggravations, mais les lésions ont toujours persisté.
Des traitements antibiotiques variés sont restés sans effet; une amélioration a coïncidé avec le début de la corticothérapie, bientôt démentie par une rechute sous traitement.
- . L'intérêt de cette observation réside dans la découverte fortuite d'une cryoglobulinémie: en effet, au cours des tentatives de numération des leucocytes, ces derniers s'agglutinaient spontanément dans la cellule de NAGEOTTE. Ce phénomène, variable en intensité, a été remarqué de 1955 à 1958, à la fois dans les échantillons de sang veineux oxalaté, et de sang capillaire, se produisant à 4°C et s'estompant à 37°C. Il a été démontré :
 - que l'agglutination était bien due au plasma du malade
 - qu'il ne s'agissait pas d'une macroglobulinémie de WALDENSTRÖM.
- . L'électrophorèse sur papier pratiquée à deux reprises a montré l'existence d'une bande supplémentaire entre les fractions bêta et gamma, identifiée comme étant une cryoglobuline.
- . Les biopsies, pratiquées à partir de lésions récentes et du fond d'un ulcère confirmé montraient l'existence d'abcès et de tissu de granulation infiltré par des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

8 - BECKE et ROSE. 1959 .

- . Femme de 32 ans, serveuse.
- . Sans antécédents personnels ou familiaux infectieux ou colitiques.

- . L'affection cutanée débute 18 jours avant l'admission à l'hôpital le 4 Février 1958, par une écorchure de la face antérieure de la jambe gauche, causée par un fil de fer. Cinq jours plus tard, la plaie devient violacée, puis fait place à une ulcération qui progresse rapidement; cette ulcération est modérément douloureuse, accompagnée d'un engourdissement de la jambe. Les derniers temps, apparition de fièvre et de frissons malgré les antibiotiques (PENICILINE, CHLOROMYCETINE, ERYTHROMYCINE)
- . A l'examen :
 - Femme jeune en bonne santé
 - Présence d'une vaste ulcération de la face antérieure de la jambe gauche, à mi-distance entre genou et cheville, et encerclant presque complètement le mollet en un point. L'aspect de cet ulcère est typique de pyoderma gangrenosum: il est assez profond, avec une base rouge-grisâtre et une plaque gangréneuse sombre se poursuivant par une zone surélevée, bleuâtre, bulleuse, d'environ un centimètre de large. La région la plus périphérique de 2,5 cm de large était rouge et oedémateuse. Il n'y avait pas de lymphangite ni d'adénopathies inflammatoires; la température était élevée (aux environs de 39°C) avec leucocytose. Le reste de l'examen était négatif.
 - A la biopsie : inflammation purulente non spécifique.
- . L'ulcère a continué à s'étendre jusqu'à occuper presque toute la face antérieure de la jambe, puis, le 9^e jour, on essaya la corticothérapie (300 mg par 24 heures) et, trente-six heures après le début du traitement, la fièvre est tombée, l'ulcère a cessé de s'étendre, avec une petite rechute lors de la diminution des doses.

L'électrophorèse ayant mis en évidence un taux bas de gamma globulines, trois injections de 5 cc de gamma globulines furent administrées conjointement à la corticothérapie. Deux mois après l'admission, alors que le traitement général était supprimé depuis quinze jours, l'ulcération principale était presque complètement cicatrisée. Seules persistaient deux ou trois petites zones ulcérées.

9 - ABELE et coll. 1960.

- . Jeune fille de 15 ans.
- . Sans antécédents infectieux personnels remarquables.
Parmi les membres de sa famille, seul son père aurait présenté une "infection sévère" motivant l'amputation d'un bras.
- . Les lésions cutanées débutent le 7 Septembre 1959, une semaine après une appendicectomie pratiquée sans incidents (appendicite aiguë). Il s'agit d'une infection de la plaie opératoire qui s'aggrave rapidement, donnant au bout de quinze jours une vaste ulcération, dont le fond nécrosé descend jusqu'à l'aponévrose; et qui s'étend en surface du ligament inguinal droit au rebord costal, et de la ligne axillaire postérieure à la ligne médiane de l'abdomen.
La surface de la lésion est humide, avec un exsudat purulent, et des poches isolées de tissu purulent et nécrotique.
Il existe une bordure surélevée, légèrement décollée, pourpre, bulleuse, de deux centimètres de diamètre, entourant la lésion.
L'examen révèle en outre la présence d'adénopathies inflammatoires cervicales et inguinales droites.
L'état général est fortement altéré: il existe une hypoprotéïnémie globale, et l'électrophorèse met en évidence un taux de gamma globulines presque nul.

Le myélogramme révèle une hyperplasie des éléments érythroïdes et myéloïdes; l'histologie cutanée, une ulcération de l'épiderme avec parakératose et hyperkératose des résidus épidermiques; infiltration dense de polynucléaires, grosses cellules mononucléées et lymphocytes.

- . L'évolution est rapidement mortelle malgré :
 - le traitement antibiotique, appliqué dès le début des troubles.
 - la réhydratation et les transfusions
 - l'administration de gamma globulines
hyper-immunes : deux fois 40 cc
deux fois 20 cc
 - les essais de radiothérapie sur la lésion.

10 - COWAN . 1961

- . Homme de 74 ans, retraité.
- . En bonne santé jusqu'en 1955, où apparaissent sur le poitrine et le dos des papules indolores, qui s'élargissent, s'ulcèrent, se recouvrent d'une croûte et guérissent spontanément en deux à trois semaines, laissant des cicatrices violacées de un à deux centimètres de diamètre, et devenant progressivement atrophiques.
Des poussées d'éléments identiques ont eu lieu à plusieurs reprises depuis.
- . En Décembre 1959, le malade fut hospitalisé pour la première fois pour une lésion du flanc gauche, de même type que les précédentes, mais, cette fois, évolutive et rebelle à la thérapeutique (antiseptiques locaux, TETRACYCLINE et sédatifs par voie générale, et en Novembre 1960, alors que l'état général restait bon, on observait :

- au dessus de la crête iliaque gauche, une ulcération de vingt centimètres de long, quatre centimètres de large, et de 0,5 à 1,5 centimètre de profondeur; avec un contour serpigineux, un fond formé de tissu de granulation, des berges abruptes oedémateuses et violacées. Les zones ulcérées laissaient exsuder du pus, la base et les tissus voisins étaient indurés. Un ulcère semblable mais plus petit existait sur le deltoïde gauche. Pas d'adénopathies ni de lymphangite dans le territoire des lésions.

- les modifications des protéines sériques étaient représentées à l'électrophorèse par l'existence

1. d'une bande "d'aspect myélomateux" dans la région des α_2 globulines
2. d'une bande de globulines anormales dans la région "pré- β ".
3. une baisse très importante des gamma globulines confirmée par un test de neutralisation des gamma globulines, montrant que le sérum du patient avait à peu près un cinquième de la capacité d'un sérum témoin à neutraliser le sérum anti-globulines humaines.

Le complément sérique était également réduit.

Pas de cryoglobulinémie.

- La moëlle sternale contenait 30 à 50 % de plasmocytes, la plupart de morphologie normale, avec cependant un certain nombre de formes multinucléées, et quelques rares cellules avec de gros nucléoles. L'association avec l'hypo-gamma-globulinémie a orienté le diagnostic en faveur de la nature myélomateuse de ces plasmocytes, d'autant plus que la vitesse de sédimentation était très élevée (70 à 100 mm/h) Il existait une protéinurie de BENCE-JONES de l'ordre de 3 à 6 grammes par 24 heures, sans lésions radiologiques du squelette.

- . Histologiquement : (Biopsie de la berge de l'ulcération principale): aspect d'ulcération inflammatoire non spécifique.
 - . L'évolution des lésions cutanées s'est effectuée vers une lente amélioration, sous l'influence :
 - . de la PREDNISOLONE : 20 mg par jour
 - . du traitement local (pansements humides, antibiotiques,
 - . les berges des ulcères sont devenues moins oedémateuses, ont perdu leur couleur violette, le tissu de granulations est devenu plus propre, l'épidermisation a débuté.
- Une cure de gamma globulines jugée inutile en raison de l'évolution par ailleurs favorable ne fut pas entreprise. Fin Décembre 1960, l'ulcère du bras guérissait lentement, alors que celui du flanc avait diminué de moitié. Comme le processus myélomateux était asymptomatique par ailleurs, on n'entreprit ni radiothérapie, ni chimiothérapie.

10 - DUPERRAT et coll. 1962 .

- . Femme de 55 ans.
- . Aucun antécédent pathologique notable.
- . Histoire de la maladie :

Début en Août 1961 par l'apparition sur l'abdomen d'un furoncle qui atteint la taille d'une pêche en dix jours. Alternance d'améliorations et de récurrences sous l'influence du traitement antibiotique local et général et de l'excision.

En Novembre 1961, apparition d'une deuxième lésion, et hospitalisation.
- . Aspects des lésions à l'examen.

Il existe deux localisations :

1. Abdominale, s'étalant transversalement en dessous de l'ombilic, sur dix centimètres de haut et trente centimètres de large, à contours réguliers, courbes à grand rayon.

2. A la face externe de la cuisse droite, parfaitement circulaire, de douze centimètres de rayon.

Il s'agit dans les deux cas d'ulcérations limitées par un bourrelet formant une saillie de dix à quinze millimètres, avec une berge externe cutanée violacée et une berge interne jaunâtre semée d'une multitude de micro-abcès, se continuant sur un fond verroulu.

Ces lésions sont extrêmement douloureuses, en particulier lors de l'exposition à l'air, et rebelles aux thérapeutiques habituelles.

• Le syndrome biologique est en faveur d'un bêta-myélome sans stigmates osseux, urinaires ni plasmocytaires.

Il existe un effondrement des gamma globulines sériques (2 à 5 g par litre).

.- Sous l'influence d'un traitement antibiotique massif, anticoagulant, et de transfusions sanguines la cicatrisation fut obtenue rapidement (en un mois et demi).

12 - KARLTORP . 1963 .

• Homme de 56 ans, peintre.

• Sans antécédents pathologiques notables

• Début de l'affection cutanée en 1959, à la suite d'une égratignure: apparition d'une ulcération de la partie inférieure de la jambe gauche, qui s'aggrave progressivement.

• Au moment de l'hospitalisation en Janvier 1960 il s'agit d'une ulcération à fond gangréneux, avec des bords mal délimités.

tés, décollés, violacés.

Les biopsies répétées ne montrent qu'une inflammation non spécifiques; plusieurs électrophorèses mettent en évidence une réduction des gamma-globulines sanguines.

- . L'évolution a été marquée par l'échec des traitements antibiotiques et de la greffe cutanée après excision chirurgicale (progrès de la nécrose, fièvre, apparition de nouvelles ulcérations sur l'autre jambe et les bras), et par le succès de la corticothérapie (PREDNISOLONE) entraînant une cicatrisation partielle des lésions et une chute de la température; les interruptions du traitement sont suivies de rechutes.

L'administration de gamma globulines (40 ml en 4 jours) a entraîné une légère augmentation du taux sanguin des gamma globulines, mais n'a eu aucun effet clinique.

Trois ans plus tard, sous corticothérapie, il existait encore de petites ulcérations des deux jambes.

13 - LONG et coll. 1964 .

- . Homme de 48 ans.
- . Ayant présenté au cours de son service militaire en 1944 une attaque de diarrhée sanglante, qui n'a pas récidivé depuis.
- . Le début de l'affection cutanée remonte à 1953, par l'apparition de nombreux ulcères sur les deux jambes, qui ne se sont jamais cicatrisés.

Lors de l'hospitalisation en Décembre 1961, il existait quatre types de lésions cutanées :

- 1- Sur les deux avant bras, un semis de vésicules de 3 à 5 millimètres de diamètre, contenant un liquide clair et reposant sur une base érythémateuse.

2- Dans la partie inférieure de l'abdomen et la région sus-pubienne, une dizaine de nodules mous, rougeâtres, de 0,3 à 0,5 cm de diamètre, ne donnant lieu à aucun écoulement.

3- 20 à 30 cicatrices ovales, atrophiques, réparties sur la portion distale des deux jambes (faces antérieure et postérieure).

4- Enfin, deux vastes ulcérations cutanées :

- l'une sur la face antéro-externe de la cuisse gauche, mesurant 7,5 cm sur 10 cm.

- l'autre sur la face antérieure de la cuisse droite, de 5 cm. de diamètre.

Ces ulcérations étaient profondes, avec une base rouge d'aspect granuleux; les berges étaient surélevées, nécrotiques, décollées, entourées d'un halo bleuâtre de plusieurs millimètres de large, et la peau adjacente était érythémateuse sur un centimètre environ.

Un liquide jaunâtre et épais suintait du fond des ulcérations.

- . L'électrophorèse mettait en évidence une hypogamma globulinémie; l'examen de la moëlle sternale, un taux élevé de plasmocytes anormaux, et l'examen histologique des ulcérations: "une dermatite nécrotique compatible avec le pyoderma gangrenosum."
- . Trois catégories de traitements furent successivement appliquées:
 - . Antibiothérapie locale et générale, sans succès.
 - . Administration de gamma globulines (10 cc) suivie d'une légère élévation du taux sanguin des gamma globulines, mais sans action sur les lésions.
 - . Enfin, corticothérapie: ACTH tout d'abord (40 unités

par jour), puis PREDNISOLONE (20 puis 10 mg par jour), amenant dès la 48^e heure la disparition des douleurs et la guérison totale des ulcères en deux semaines; les ulcérations n'ont pas réapparu depuis (malade vu en Janvier 1963, sous traitement cortisonique d'entretien).

Quelques nouvelles vésicules ont fait leur apparition, rapidement nettoyées par une cure de SULFAPYRIDINE.

14 - RÖCKL et coll. N°1. 1964

- . Homme de 48 ans, boucher.
- . Présentant depuis 1943 des lésions cutanées d'importance variable, influencées seulement par la corticothérapie.
- . A l'examen, on observe sur le tronc et les extrémités, des nodules répartis plus ou moins symétriquement de la taille d'une pièce de 5 marks, ronds ou ovales, bien limités, de couleur brun-rougeâtre, mous, avec des orifices de fistulisation de la taille d'une tête d'épingle, laissant échapper à la pression un pus jaunâtre qui coule de façon tenace.

Par ailleurs, sur tout le corps sont réparties des cicatrices dépigmentées ou colorées, bien limitées, de la taille d'une pièce de 5 marks.

Pas de colite ulcéreuse.

- . L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse mettent en évidence une paraprotéine identifiée comme étant de type γ_1A (β_2A).
- . A l'ultra centrifugation: légère augmentation de la fraction gamma globuline $S_{20\text{wl}} = 6,36$
- . Le myélogramme sternal montre une augmentation importante du nombre des proplasmocytes, d'aspect polymorphe, la plupart avec un cytoplasme très basophile occupé par de nombreuses vacuoles. Plasmoblastes isolés.

- . L'histologie d'un foyer récent est en faveur d'une "inflammation granuleuse" avec infiltration de lymphocytes, polynucléaires et plasmocytes.

15 - ROCKL et coll. N°2 . 1964

- . Femme de 53 ans, ménagère.
- . Présentant depuis 1958 des ulcérations cutanées récidivantes.
- . A l'examen : il existait au niveau de la région lombaire droite et gauche une plaque grande comme deux paumes de main, polycyclique, partiellement en voie de cicatrisation, avec des masses nécrotiques ulcérées et des végétations molles.

Autour de l'ulcère une zone marginale surélevée, fluctuante, violacée de 1 à 2 cm. de large.

A la pression apparaissait un pus jaune-verdâtre, sur la poitrine, le dos, les membres se trouvaient de nombreuses lésions de taille variable (jusqu'à une paume de main) les unes bigarrées, les autres violacées.

Pas de colite ulcéreuse

- . L'électrophorèse met en évidence au niveau de la fraction bêta une bande supplémentaire étroite, homologue, identifiée par l'immunoélectrophorèse comme étant une paraprotéine $\gamma_1 A (\beta_2 A)$
- . A l'ultra centrifugation : importante diminution de l'albumine et des globulines à sédimentation lente; importante augmentation des gamma globulines, qui se séparent en deux fractions :

$$G_1 (S_{20 w} = 6,64) = 5 \%$$

$$G_2 (S_{20 w} = 8,94) = 43,51 \%$$

- . Dans la moëlle sternale : prédominance de plasmocytes atypiques.

- . L'évolution s'est effectuée vers une aggravation progressive de l'état général, sans apparition de nouveaux éléments cutanés: installation, en 1961, d'une importante ostéoporose; exitus en 1963 par cachexie, anémie, défaillance cardiaque.
- . A l'autopsie :
 - infiltration plasmocytaire de la moëlle osseuse, la rate, le foie, les reins et les ganglions lymphatiques.
 - Entérite mucomembraneuse du jéjuno-iléon et du coecum; quelques ulcérations isolées sur le rectum et le sigmoïde.

16 - RÖCKL et coll. N°3. 1964.

- . Femme de 63 ans, ménagère
- . Début de l'affection cutanée en 1959
- . A l'examen
 - . Il existe sur la partie supérieure de la cuisse gauche une lésion de la taille d'une paume de main, polycyclique, bien limitée, recouverte d'une croûte par endroits, et partiellement cicatrisée.
 - . A la partie inférieure et postérieure de la cuisse gauche, on remarque une cicatrice de la taille d'une petite paume de main, bien limitée.
 - . L'état général est bon; discrète ostéoporose; pas de signes de colite ulcéreuse.
- . L'électrophorèse met en évidence une fraction supplémentaire étroite, homogène, migrant avec la fraction gamma.
- . L'immunoélectrophorèse révèle qu'il s'agit d'une γ_1 A(β_2 A) paraprotéïnémie.
- . A l'ultra centrifugation, pas d'augmentation notable de la fraction $S_{20 W} = 6,41$ et pas de composé G supplémentaire.

17 - RÖCKL et coll. N°4. 1964.

- . Homme de 66 ans.
- . Ayant présenté depuis 1944 des lésions de pyodermite végétante et ulcéreuse, évoluant en deux poussées suivies de guérison: de 1944 à 1952
de 1955 à 1959
- Pas de signes de colite ulcéreuse.
- . L'électrophorèse met en évidence, de façon inexplicable et à plusieurs reprises, une fraction gamma de migration plus rapide que la gamma globuline normale, et que l'immunoélectrophorèse identifie comme étant une γ_1 A (β_2 A) paraprotéine.
- . L'ultracentrifugation ne décèle pas d'anomalies.
- . Dans la moëlle sternale, discrète augmentation des éléments plasmocytaires, sans anomalie morphologique.

18 - RÖCKL et coll. N°5. 1964 .

- . Femme de 40 ans.
- . Ayant présenté en 1959 des ulcérations guéries par corticothérapie.
- . Présentant à l'examen
 - Sur la cheville gauche (faces interne et externe), des ulcérations de la taille d'une pièce de 5 marks profondes d'environ 1 cm, avec des bords irréguliers, comme rongés, et recouvertes d'un enduit sanieux.
 - Dans la région lombaire, un foyer semblable, avec cependant une surface plus papillomateuse.
 - La peau des membres supérieurs est parsemée de cicatrices blanchâtres, irrégulières; on retrouve une cicatrice semblable à la face interne de la cuisse droite.
 - l'état général est mauvais

- l'électrophorèse révèle des anomalies protéiques de type inflammatoire.
- l'immunoélectrophorèse, une augmentation des α_2 macroglobulines.
- le myélogramme montre une augmentation importante des éléments plasmocytaires et lymphoréticulaires, ainsi que des proplasmocytes, sans anomalies morphologiques.

19 - OBSERVATION PERSONNELLE

(Service P^r THIVOLET)

Monsieur COUM.... PUZANT, d'origine turque ,

.Est hospitalisé dans le Service de dermatologie de l'Hôpital de l'ANTIQUAILLE le 2 Novembre 1963, pour traitement d'une furonculose rebelle.

- On ne relève dans ses antécédents aucun fait pathologique notable: les maladies infectieuses habituelles de l'enfance se sont déroulées sans incident; il n'a jamais eu antérieurement de furoncles et la seule infection à signaler est une congestion pulmonaire neuf ans auparavant.
- L'affection cutanée a débuté vers le milieu du mois d'Octobre 1963, par l'apparition de furoncles de l'avant-bras droit et de la jambe gauche, dont l'extension rapide malgré le traitement antibiotique a motivé l'hospitalisation.
- l'examen du malade, à l'entrée

met en évidence des lésions à type de pyodermites staphylococcique de dimensions variables: petits furoncles disséminés sur le dos, les flancs et le cou; gros anthrax, de 6 cm. de diamètre environ, sur l'avant-bras droit et la cuisse droite. Ces éléments n'ont pas de caractères morphologiques atypiques : les pustulottes sont emplies d'un pus franc, non hémorragique; la zone périlésionnelle, bien que légèrement

inflammatoire, n'est pas infiltrée. Il n'existe pas de zones cicatricielles, pas de lésions nodulaires ni de vésicules.

Les autres signes cliniques sont très limités: les lésions sont encore peu douloureuses; la température qui s'est élevée jusqu'à 39°50 à domicile, oscille entre 38°C et 38°5 C. les premiers temps de l'hospitalisation, accompagnée de quelques courbatures.

Le reste de l'examen clinique est entièrement négatif: il n'y a en particulier ni hépato ni splénomégalie, pas d'adénopathies; pas de signes de colite ulcéreuse.

- un premier bilan met en évidence

1- une vitesse de sédimentation horaire anormalement élevée: 57 %.

2- La nature des germes présents dans les lésions cutanées, tant dans le pus des furoncles au stade initial que dans celui des anthrax:

- il s'agit, par trois fois, d'un staphylocoque doré possédant des critères de pathogénicité

- les cultures effectuées à partir des prélèvements cependant sont restées stériles

- l'antibiogramme a donné les résultats suivants :

. germe sensible à : PENICILLINE, OXACILLINE ,
PENICLINE, FLABELLINE, STREPTOMYCINE,
NEOMYCINE, ERYTHROMYCINE, PYOSTACINE,
NOVOBIOCINE, OLEANDOMYCINE,
CHLOROMYCETINE

FURADOÏNE, SULTIRENE, THIAZOMIDE, RUFOL,
ADIAZINE, JUSTAMIL

. Peu sensible à :

STAPHYLOMYCINE, NIBIOL

. Résistant à : TETRACYCLINE

3- La radiographie pulmonaire est normale

4- L'électrophorèse des protéines sanguines, demandée dans le but de dépister une éventuelle carence en gamma globulines, a donné les résultats suivants (6.XI.1963)

Albumine	30,8 %
globulines α_1	5,6 %
α_2	11,2 %
β	43 % (β + paraprotéine)
γ	9,4 %

Devant l'existence de telles anomalies

- un bilan systématique est mis en oeuvre.

1. L'immunoélectrophorèse a confirmé la présence de la paraprotéine et précisé sa parenté antigénique avec la β_2A globuline (après épuisement du sérum par les gamma globulines).
2. Il n'existait pas de protéine de BENICE-JONES dans les urines; mais l'électrophorèse urinaire a mis en évidence une très faible protéinurie (0,096 ‰) et l'immunoélectrophorèse comparée du sérum et des urines a montré qu'une petite quantité de paraprotéine "passait" dans l'urine.
3. Dans la moëlle sternale (le 13.XI.1963) : envahissement à 90 % par des plasmocytes d'aspect souvent anormal prenant en particulier le type "flammé".
4. L'examen radiologique du squelette ne montrait aucune anomalie: pas d'ostéoporose ni de lacunes osseuses.
5. Dans le sang périphérique :

- GR = 3.850.000

- GB 10.700

Polynucléaires	neutrophiles	69 %	} 70 %
	eosinophiles	1 %	
	lymphocytes	19 %	
	monocytes	11 %	

- Plaquettes 400.000 à 650.000

6. Les bilans de coagulation répétés se sont avérés normaux dans l'ensemble(légère hypoprothrombinémie à un seul examen).

7. L'exploration du métabolisme hydrocarboné et le bilan hépatique étaient normaux.

8. La sérologie syphilitique (BW. KAHN-VDRL) dans le sang était négative.

- Parallèlement, en raison du taux très bas de gamma globulines sériques (oscillant de 0 à 15,5 % avec une moyenne de 6,05 %), on rechercha quelques stigmates immunologiques directs de la carence en anticorps, notamment en ce qui concerne les anticorps faisant partie du contingent γ 7S

. Antistreptolysines	96 unités
antistreptokinases	Taux normal
antihyaluronidases	2000 unités

. Agglutinines antityphiques

• Eberth agglutinine O	absente
Eberth agglutinine H	+ 1/32
Para A	+ 1/64
Para B agglutinine O	absente
Para B agglutinine H	+ 1/64

. Abaissement du pouvoir neutralisant d'une anti-globuline humaine: 1/300 (contre 1/1000 pour un sérum normal)

. Les anticorps naturels anti-B étaient à un taux normal(mais après de nombreuses transfusions).

Le traitement

a comporté l'administration simultanée d'anti-mitotiques, corticoïdes, gamma globulines, transfusions, antibiotiques.

- Les antimitotiques, sous forme d'URETHANE :

1 g. par jour en injections intraveineuses pendant 31 jours, puis ENDOXAN à fortes doses.

- Les corticoïdes: CORTANCYL 30 à 60 mg par jour
- Les transfusions de sang frais 250 à 500 cc à la fois) effectuées d'abord tous les jours puis espacées tous les deux ou trois jours.
- L'antibiothérapie, massive et polymorphe, a comporté essentiellement l'administration de FLABELLINE (3 g. par jour pendant 31 jours), TERRAMYCINE intraveineuse (250 mg par jour pendant 44 jours) PROPIOCINE, PENICILLINE, PYOSTACINE, MEXOCINE plus accessoirement.
- L'intensité des douleurs engendrées par les lésions cutanées nécessita l'emploi de calmants administrés à la demande, les plus efficaces étant les suppositoires de DOLOSAL et les gouttes de PYRETHANE (30 gouttes/jour).

Le traitement local, tout d'abord à visée anti-infectieuse (bains de PERMANGANATE, pansements humides à l'HEXOMEDINE, pommade PYOSTACINE, et poudre AUREOMYCINE, s'est très vite réduit à l'application de tulle gras sur pommade ROVAMYCINE, chaque pansement posant un problème du fait de l'importance des phénomènes douloureux déclenchés par l'attouchement et l'exposition à l'air des ulcérations.

L'évolution chimique

a été dominée par l'ampleur prise par la symptomatologie cutanée:

- certains éléments, parmi les moins étendus, se cicatrisèrent rapidement.
 - la plupart s'étendirent en surface de façon rapide et inexorable, jusqu'à occuper (en ce qui concerne les localisations de la cuisse droite et des avant-bras) la presque totalité des segments de membre correspondants.
- Cette progression s'effectuait par l'intermédiaire d'un

bourrelet périphérique saillant, criblé de petites pustules, et rappelant par endroit celui décrit dans la pyodermite végétante de HALLOPEAU. Ce bourrelet, nettement délimité vers l'extérieur et entouré d'un halo rougeâtre légèrement infiltré se continuait vers le centre par un tissu de granulations plus ou moins recouvert de pus. Ces différents caractères se modifièrent au fur et à mesure de l'évolution, l'aspect purulent disparaissant peu à peu et cédant la place à des phénomènes hémorragiques très intenses vers la troisième semaine d'hospitalisation, alors que la périphérie prenait une allure noirâtre, nécrotique. La plupart des ulcérations (peu profondes dans l'ensemble) finirent par s'épidermiser en presque totalité, à partir du centre, constituant un tissu cicatriciel fragile, lisse ou verruqueux selon les localisations.

A aucun moment n'apparurent de véritables tumeurs cutanées; jamais non plus de lymphangite dans les territoires intéressés.

L'examen histologique pratiqué au niveau du bourrelet périphérique donnait les résultats suivants :

- Sous un épiderme épaissi, avec des bourgeons massifs sans microabcès existe un infiltrat très dense (en nappe homogène s'étendant profondément en dissociant le tissu conjonctif) de caractère très polymorphe, fait d'histiocytes, de plasmocytes, d'éosinophiles, de polynucléaires neutrophiles et de cellules volumineuses d'identification difficile.

La symptomatologie clinique, par ailleurs est resté assez pauvre :

- les manifestations osseuses ont été pratiquement absentes jusqu'au bout: sur une radiographie du crâne du 14 Janvier 1964 apparaissent pour la première fois des images discutables de géodes myélomateuses.

- les signes rénaux restèrent plus que discrets
- une hémorragie intestinale de sang rouge se produisit le 5 Décembre 1963, mais resta isolée
- la fièvre évolua de façon capricieuse, avec une moyenne aux environs de 38°C., de courtes périodes d'apyrexie, et des clochers à 39°, 39°5 et même 40° la dernière semaine.
- l'état général déclina rapidement, avec un amaigrissement massif de quatorze kilogs en deux mois, et le malade mourut le 2 Février 1964 dans un tableau de cachexie extrême, encore aggravée par une dysphagie (mycose buccale) apparue les derniers jours.

L'évolution des signes hématologiques et humoraux

1. A été marquée par la persistance et l'accentuation de l'hypogammaglobulinémie (0 % le 16.XII.1963), qui ne semble pas avoir été influencée par l'administration massive de gamma globuline. Il faut noter cependant une élévation paradoxale à 8 % du taux des gamma globulines sanguines en période terminale, alors que les injections étaient supprimées depuis plus d'un mois.
2. Parallèlement, augmentation du contingent de bêta globulines anormales (jusqu'à 63,1 % le 24.XII.1963), qui s'abaisa en période terminale (39,8 % le 20.1.1964).
3. Dans le sang périphérique, persistance d'un taux normal de globules rouges et de leucocytes (probablement sous l'influence des transfusions) mais apparition, vers la fin, d'un petit pourcentage de plasmocytes (4 %).

EXAMENS

CONCERNANT

N° d'observation	1	2	3	4	5	6
Auteurs	Marcussen	Latimer	Wright	Stritzler	Bloom 1	Bloom 2
sexe	♂	♀	♂	♂	♀	♂
Age	71 ans	39 ans	47 ans	4 ans	50 ans	55 ans
diagnostic	hypogamma- globuliné- mie	hypogamma- globuliné- mie	hypogam- ma- globuliné- mie	hypogam- ma- globuliné- mie	hypogam- ma- globuli- némie	hypogam- ma- globuliné- mie
date de la publication	1955	1955	1956	1957	1958	1958
V.S.	78/145	-	29 mm/h	-	38mm/h	85mm/h
protéines totales g%	5,6-7,3	5,8 - 7,1	7,05	-	6,96	5,6
Electrophorèse en %						
-Albumine	41,9 -58,9	2,6-4,5g%	2,98 g%	-	5 g %	2,3 g%
-globulines α_1	-	0,4 - 0,9	0,44 g %	-	0,35	0,3
α_2	5,4 - 22,8	0,8 - 1,3	0,92 g %	-	-	1,2
β	29,2-38,5	0,9 - 1,0g%	1,62 g %	-	0,84 - 1,85	-
(γ) β_2	-	-	-	-	-	-
δ	0 - 5,7 (0,4-17 g %)	0,3-0,5 g%	0,31-0,48 g %	abaissées	0,77-1,77 g %	0,18-0,9g%
paraprotéine	0	0	0	-	0	0
Benec-Jones (urines)	-	-	-	-	albumino- banale ^{rie}	-
immuno- électrophorèse	-	-	-	-	-	-
ultracentrifuga- tion	-	-	-	-	-	-
plasmocytose médullaire	-	-	-	-	-	moëlle normale

l

e

c

g

1

2

6

pi

en

ci

pa

glc

N° observation	1	2	3	4	5
Auteurs	Marcussen	Latimer	Wright	Stritzler	Bloom 1
Hématologie					
-éléments figurés	3 300 000 à	3 650 000 à			hématocrite
hématies	3 800 000	3 960 000	-	-	39%
leucocytes	5 800-8 200	10 650- 15 400	15 900	-	-
plaquettes	-	-	-	-	-
-hémoglobine	71 à 82%	10,3-11g%	13,4 g%	-	-
-coagulation	normale	-	-	-	-
-sérologie $\Sigma \Psi$	négative	-	négative	-	négative
-cryoglobuline	-	-	-	-	-
Bactériologie					
- germes	staphylo doré	staphylo doré	streptocoque hémolytique	-	streptocoque
-sensibilité aux antibiotiques	proteus pyocyanique entéroco- ques	coagulase ⊖ non hémolytique	staphylo doré coagulase ⊖		proteus
	d a n s	t o u s	l e s		c a s
radiologie du squelette	-	-	-	-	fracture ancienne
tractus digestif	normal	-	-	-	-

III STIGMATES BIOLOGIQUES DE

N° observation	2	6	
Auteurs	LATIMER	BLOOM 2	
Anticorps antibactériens			
antistreptolysines 0	-	-	
agglutinines antityphiques			
Eberth aggl. O	-	-	
Eberth aggl. H	-	-	
Para A	-	-	
Para B aggl. O	-	-	
Para B aggl. H	-	-	
Anticorps naturels (système A - B - O)	normaux	taux bas : des les limites de la normale	
Taux d'inhibition de l'antiglobuline humaine	-	-	
Complément sérique	-	-	

LA CARENCE EN ANTICORPS

9	10	13		19
ABELE	COWAN	LONG		THIVOLET
-	-	125 unités		96 unités
-	-	avant stimula- absentes tion	après stimula- 1/20 tion	absentes
-	-	absentes	1/40	1/32
-	-	-	-	1/64
-	-	-	-	absentes
-	-	-	-	1/64
normaux	-	-		taux normal
-	1/5 du taux normal	-		1/3 du taux normal
-	réduit	-		-

IV

EFFICACITE du TRAITEMENT dans les OBSERVATIONS

IDIOPATHIQUE							
N° observation	1	2	3	4	5	6	
Auteurs	Marcus-sen	Latimer	Wright	Stritzler	Bloom1	Bloom2	
Antibiotiques (effet)	0	0	0	++ guérison rapide	amélioration relative	-	
Y globulines doses	50 cc/j. 2 cures	4 cc/jour 8 jours	-	-	10 cc/j. 8 jours plusieurs fois	20 cc deux fois par semaine	
action cutanée	cicatrisa- tion à par- tir du cen- tre	cicatrisa- tion to- tale	-	-	+++ guéri- son	++ cicatri- sation	
action sur le taux sanguin	-	-	-	-	-	-	
Corticoïdes doses	-	-	200-300 mg par jour	-	-	-	
action	-	-	succès +++ guérison	-	-	+ mais artérite associée	
Greffe	-	-	échec	-	-	-	
Radiothérapie locale	-	stoppe l'extensio de la sion nécrose	-	-	-	-	

COMPORTANT une CARENCE EN ANTICORPS

				SECONDAIRE A UNE PARAPROPEINEMIE			
	8	9	12	10	11	13	19
	Becke	Abele	Karltorp	Cowan	Duperrat	Long	Thivolet
	0	0	0	0	succès (associés aux trans- fusions)	0	lésions nettoyées
	3 fois 5 cc en 7 jours	120 cc en tout	40 cc en tout	-	-	10 cc	27,72 g. en tout
	? (asso- ciés aux cortico- ïdes	0	0	-	-	0	cicatrisa- tion de la plupart des lésions
	aucune	-	légère ↑	-	-	légère ↑	pas d'action
	300 mg/j. 5 g en tout	-	-	20 mg/j.	-	ACTH 40V cortancyl 20mg/j.	cortancyl 30-60mg/j.
	succès+++ cicatrisa- tion apyrexie	-	succès cicatrisa- tion partiel le apyrexie	succès cicatrisa- tion progressive	-	succès +++ guérison totale	? -association à d'autres thérapeutiques -exitus
	-	-	échec	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-

Tableau V

CLASSEMENT DES OBSERVATIONS PAR DIAGNOSTIC					
Hypogamma-globulinémies			paraprotéinémies		
type "acquis" de l'adulte	discutables (jeune âge des sujets)	myélome et plasmocytose maligne	macroglob de Waldenström	paraprotéinémies atypiques cryoglobulinémie	dysglobulinémie (paraprotéine sanguine isolée)
7 cas N° 1-2-3-5-6-8-12	2 cas N° 4-9	5 cas + 2* N° 10 13 14-15 18 17-19	0	1 cas N° 7	2 cas N° 11-16

* Plasmocytose médullaire isolée

PLANCHE I

Fig. 1: pustule (dos)

Fig. 2: furoncle
(gros plan)

Fig. 3 et 4: anthrax
(avant-bras et
cuisse)

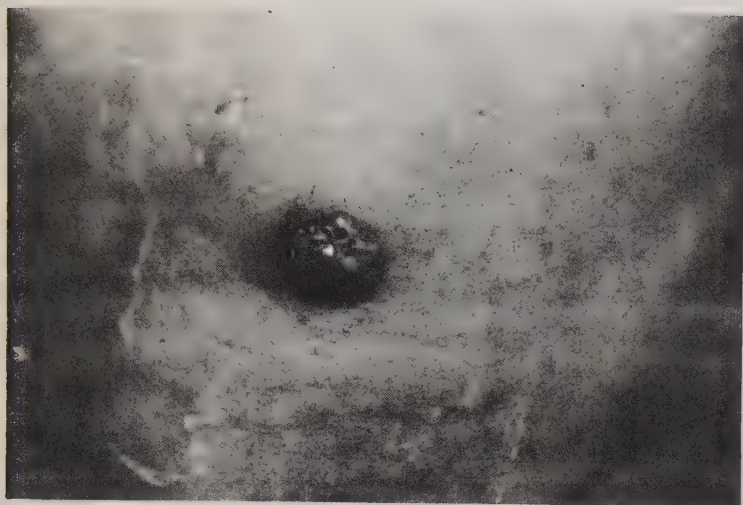


Fig. 1

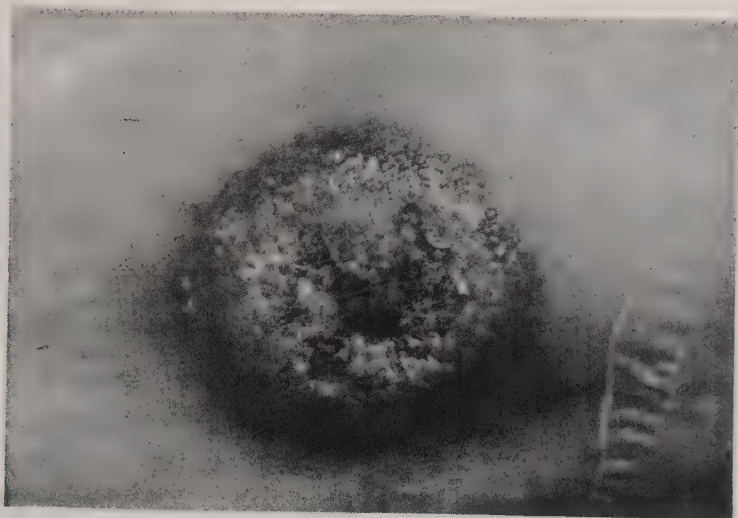


Fig. 2



Fig. 3

Fig. 4

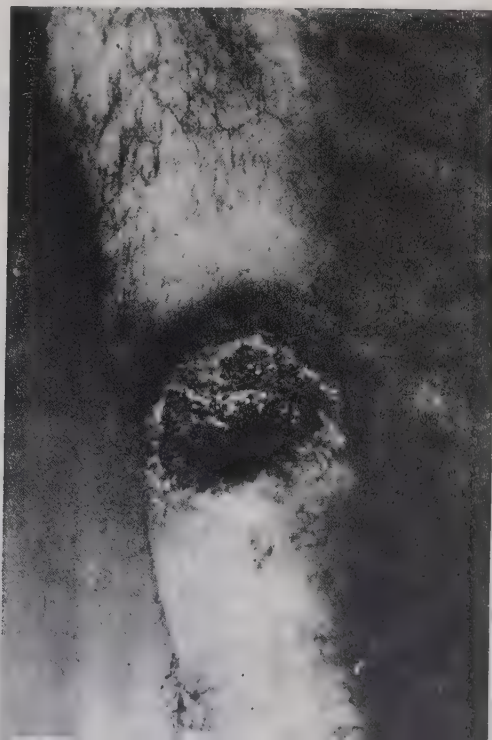


PLANCHE II

Evolution
clinique

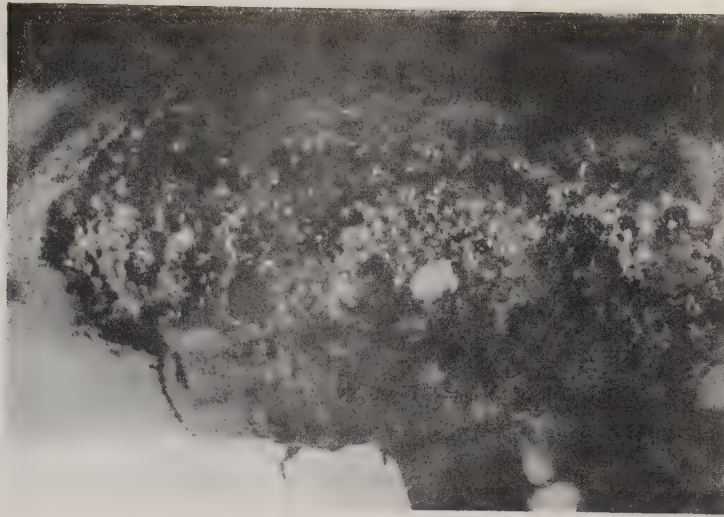


Fig. 5 :
caractère
hémorragique à
la troisième
semaine

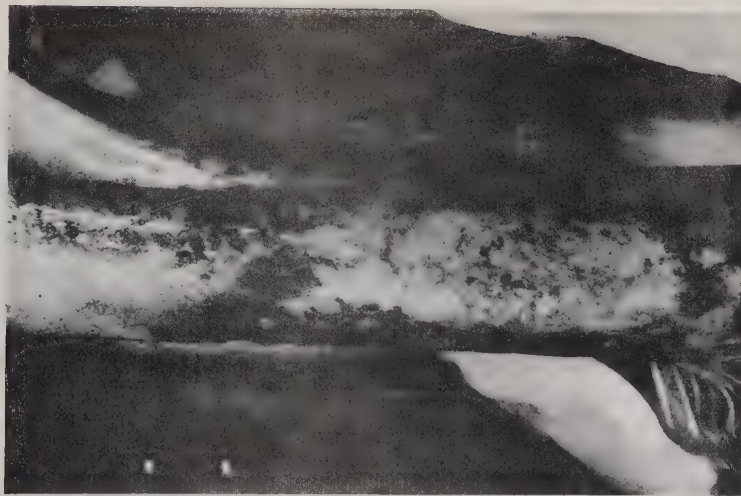


Fig. 6 :
période termi-
nale
aspect cicatri-
ciel (cuisse)

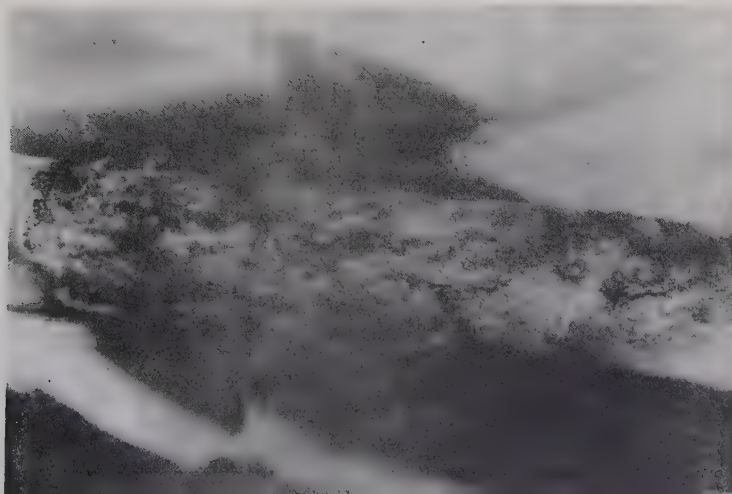
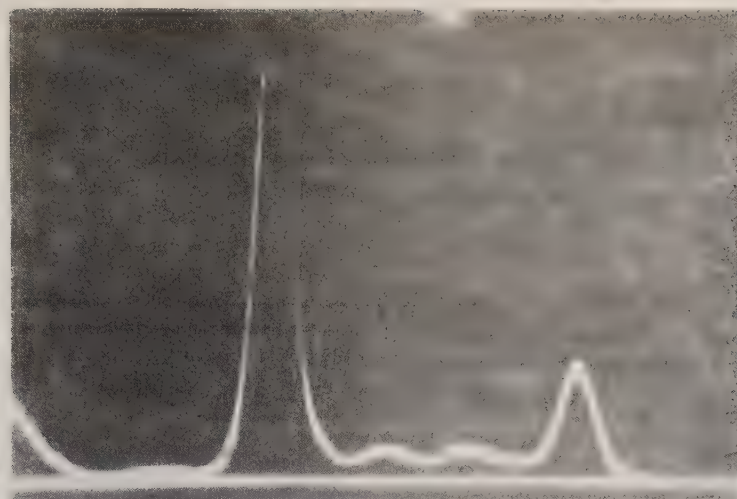
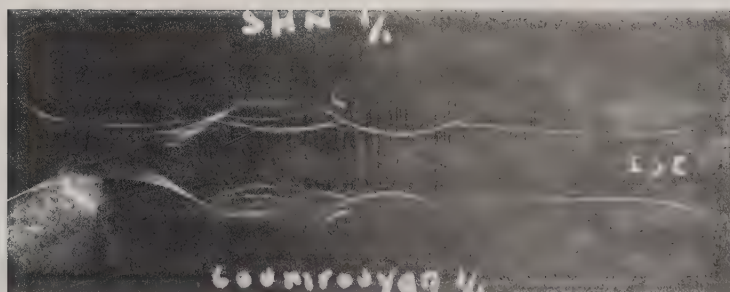


Fig 7 :
Période
terminale
aspect cicatri-
ciel (bras)



γ β d_2 d_1 Alb.

Fig. 8 :
Electrophorèse
libre



Alb. β_2 γ

Fig. 9 :
Immuno-
électrophorèse

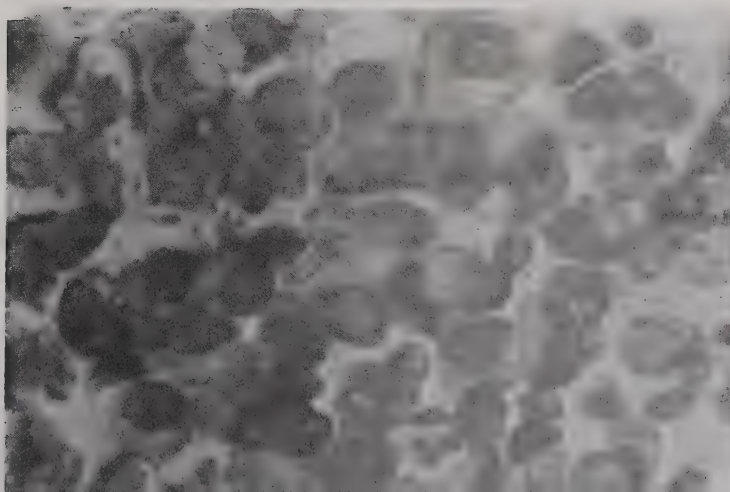


Fig. 10 :
moëlle sternale
plasmocytaire

III- ANALYSE DES OBSERVATIONS

Elle est orientée vers un essai de classification dans le cadre des dysglobulinémies.

Il faut remarquer tout d'abord que nous n'avons retrouvé dans la littérature aucun cas de pyodermite phagédénique survenant au cours d'une dysglobulinémie "réactionnelle"

- qu'elle soit d'origine infectieuse (parasitaire, virale ou microbienne)

- qu'elle s'intègre dans le cadre d'une "collagénose"

- ou qu'elle soit secondaire à une affection viscérale entraînant une réaction mésenchymateuse (cirrhose du foie en particulier)

Il existerait, dans ce cas, une réaction inflammatoire dont la formule protidique est assez univoque (FAUVERT): hyperglobulinémie diffuse de tous les constituants du "système gamma" aboutissant à l'augmentation parallèle et assez modérée de ses constituants. Les cas mentionnés dans ce travail s'intègrent exclusivement dans le cadre des dysglobulinémies "autonomes" selon trois grands groupes.

I - LES HYPO GAMMAGLOBULINEMIES

1°)- Définition

Les gamma globulines au sens large du terme, ou "système gamma" (HEREMANS) représentent le groupe des immunoglobulines. Elles seraient secrétées par la lignée lymphoplasmocytaire, les lymphocytes étant les agents de l'immunité cellulaire, et les plasmocytes et cellules réticulaires hyperbasophiles les agents de l'immunité humorale.

Elles se répartissent en trois groupes :

les γ_2 ou γ proprement dites : 90 %

les β_2A }
les β_2M } 10 %

différenciés par

1. leur vitesse de migration à l'électrophorèse libre
(inférieure à $2,8 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ v}^{-1} \text{ s}^{-1}$)

2. leur poids moléculaire

3. leur constante de sédimentation à l'ultra centrifugation:

γ_2 et β_2A : $S_{20w} = 7S$

(poids moléculaire ≈ 150.000)

β_2M : $S_{20w} = 19S$, molécules lourdes

de PM $\approx$ un million.

4. l'immunoélectrophorèse qui permet en outre de dissocier cinq composés :

γ , β_2A , β_2M , β_2B , β_2X

(correspondance des nomenclatures, termes synonymes, d'après HEREMANS :

γ globulines = γ_2 - γ S.S. - γ 7S

β_2A - = $\gamma_1 A$

β_2M - = $\gamma_1 M$ - γ 19 S)

2°)- Nous analyserons les éléments fournis par les observations
relevées dans la littérature selon quatre rubriques :

A. Biologique

B. Clinique

C. Etiologique

D. Thérapeutique

A) Sur le plan biologique

Dans neuf observations, l'anomalie prépondérante est constituée

par un abaissement du taux des gammaglobulines.

- Dans un cas (obs.5) il ne s'agit que d'un abaissement modéré (7,7 g/l), et encore n'est-il pas retrouvé à un deuxième examen; la valeur de ce résultat est donc sujette à caution.

- Par contre dans les huit autres obs. 1,2,3,4,6,8,9,12) l'anomalie est plus marquée, et vérifiée, pour la plupart, à plusieurs examens successifs.

1-.Les taux de gamma globulines sériques

.varient entre 0 et 9 g par litre, avec une moyenne de 3,85 g/l.

.le taux normal étant de 10 à 12 g/l (ou en pourcentage, 12 à 15 % des protéines sanguines pour une protidémie de 75 g/l), on admet classiquement (ARON) qu'il y a hypogamma globulinémie au dessous de 6 g/l (entre 1 et 6 g/l)

.les taux relevés dans nos observations restent bien dans ces limites, et sont par conséquent nettement plus élevés que ceux habituellement rencontrés dans l'agammaglobulinémie congénitale type BRUTON (dix à cent fois moins que la normale, soit environ 1- 1,2 g/l à 0,1- 0,12 g/l)

.Dans trois cas (1,6,12) ont été trouvés à un premier examen des **taux** respectifs de : 0 ; 1,8 ; et 1 g/l, mais les résultats à une seconde électrophorèse étaient nettement plus élevés: de même, il est difficile d'attacher une valeur absolue au résultat de l'unique électrophorèse de l'obs.n°9: 1,68 g/l.

2- Par ailleurs, les méthodes utilisées

.ont été le plus souvent constituées par l'électrophorèse sur papier qui, bien que fidèle dans l'ensemble, ne donne que des résultats approximatifs (en particulier en ce qui concerne les décimales). Une fois a été utilisée l'électrophorèse libre de TISELIUS (obs.2) et deux fois la méthode immunochimique (2 et 6)

Il nous est néanmoins possible d'affirmer qu'il s'agissait dans tous les cas d'hypogamma globulinémie et non d'aggamaglobulinémie vraie.

Les immunoélectrophorèses n'ont malheureusement pas été pratiquées; néanmoins, il semble que les B_2A et β_2M globulines soient restées à un taux suffisant. En effet :

- . Les isohémagglutinines (système A.B.O) étaient toujours retrouvées à des taux normaux, et l'on sait qu'elles sont supportées de façon préférentielle par le groupe des B_2M , de même que les anticorps anti-Rh; anticorps de FORSSMANN et de la mononucléose infectieuse; le facteur rhumatismal; les anticorps somatiques O anti-typhoparatyphiques; les auto anticorps antithyroïdiens; les auto anticorps lupiques (mais non pas ceux responsables du phénomène L.E.), les anticorps anticolibacillaires (et nombreux germes GRAM négatif)
- . Le rôle des B_2A globulines est encore mal précisé (anticorps contre les toxines diphtérique et tétanique) les γ globulines restant le support de la plupart des anticorps. Cependant, ces propriétés ne sont peut-être pas aussi tranchées, et HEREMANS admet que chacune des trois globulines (γ , β_2A , β_2M) est une "mosaïque antigénique" avec des éléments communs et des éléments spécifiques.

L'exploration de ces diverses fonctions n'a pas été faite en détail dans les observations que nous rapportons, dans lesquelles le déficit en gamma globulines (au sens large du terme) a été considéré de prime abord comme une curiosité justifiant un essai de thérapeutique substitutive.

B) Sur le plan clinique

C'est l'aspect de la lésion et ses caractères évolutifs qui ont fait rechercher l'insuffisance immunitaire (en effet, dans la plupart des cas, l'électrophorèse n'a été pratiquée qu'après un certain temps d'évolution.)

1- Les circonstances d'apparition

étaient le plus souvent banales :

- soit apparition spontanée d'un petit "bouton" (furoncle) apparemment très anodin
- soit traumatisme causal minime (coup-écorchure par fil de fer ou rasoir) qui n'aurait normalement pas dû provoquer une telle réaction.
- Dans deux cas (2 et 9) il s'agissait d'une plaie opératoire surinfectée chez des femmes jeunes, en bonne santé jusqu'alors, et qui auraient dû logiquement supporter l'intervention sans incident.
(Signalons, à ce sujet, qu'il s'agissait bien de pyodermite phagédénique et gangréneuse, et non de gangrène post-opératoire, où l'ulcération fait suite à une chute d'escarre).

2- Les germes en cause

(ou tout au moins retrouvés dans les lésions) étaient en majorité des cocci GRAM+ (germes le plus fréquemment rencontrés dans les infections par carence en anticorps) : staphylocoque doré pathogène, streptocoque hémolytique ou non, associés parfois à des colibacilles, des Proteus et des Pseudomonas pyocyanea. Dans tous les cas, ces germes étaient sensibles aux antibiotiques courants, et cependant l'antibiothérapie le plus souvent massive et polymorphe est restée sans effet. Une seule exception: l'observation N°4, où la guérison a été très rapidement obtenue par les antibiotiques

seuls; mais la lésion semble se rapprocher beaucoup de celle de la pyodermite chancriforme (qui évolue spontanément vers la guérison)

3- Dans la plupart des cas, malgré un traitement correct, (général et antiseptique local) appliqué dès le début, les ulcérations ont évolué très vite, en prenant des proportions inquiétantes; bien plus, dans presque tous les cas est apparue une réaction générale : fièvre le plus souvent, pouvant atteindre 40°C, parfois accompagnée de frissons; amaigrissement; quelquefois insomnie provoquée par la douleur, celle-ci variant d'un malade à l'autre et d'un moment de l'évolution à l'autre; et même, dans un cas, déshydratation, cachexie et collapsus d'installation rapide, avec exitus. Or classiquement (DEGOS) le pyoderma gangrenosum, s'il s'accompagne parfois d'une réaction fébrile initiale et passagère est généralement bien supporté malgré son évolution trainante et récidivante.

4- En ce qui concerne l'âge de ces malades ,

.Il s'agit dans la plupart des observations de sujets d'âge moyen: respectivement 32, 39, 47, 50, 55 et 56 ans; un seul est plus âgé (71 ans), et cette observation prend tout son intérêt quand on sait que le taux physiologique de gamma globulines tend à s'élever avec l'âge.

.Cette notion d'âge pourrait nous inciter à penser qu'il s'agit dans ces sept cas d'hypogamma globulinémies dites "acquises" de l'adulte. En effet, si l'on admet des hypogammaglobulinémies congénitales à révélation tardive, les premières manifestations infectieuses, dans ce cas, se déclarent toujours avant trente ans.

5- Au point de vue symptomatologique

- .Deux seulement de nos malades ont des antécédents infectieux chargés; mais dans un cas (1) les premiers symptômes apparaissent à l'âge de 4 ans; dans l'autre (N°5) il s'agit de manifestations espacées, et telles qu'elles auraient pu se produire chez n'importe quel individu normal avant l'ère des antibiotiques.
- .Dans tous les autres cas, ce sont les manifestations cutanées qui dominent la scène clinique: on ne relève en particulier ni pneumopathies, ni infections des voies aériennes supérieures si fréquentes dans les syndrômes graves de carence en anticorps de l'adulte (GALY et coll.)
- .Une seule observation (6) fait mention de troubles intestinaux à type de diarrhée avec rectoscopie et lavement baryté normaux; alors que dans la littérature le syndrome diarrhéique (sprue-like syndrom) serait présent dans presque un cas sur deux d'agammaglobulinémie (CATTAN et coll.)
- .Nous n'avons pas relevé non plus de manifestations articulaires (la polyarthrite chronique évolutive est souvent mentionnée dans la littérature (BLOCH-MICHEL et coll; CHAPTAL et JEAN).
- .Pas de cirrhose hépatique (décrite par CZYZYK et POIRIER, GIRARD et coll; JANEWAY et GITLIN; GOOD et PAGE).
- .Enfin, à l'examen clinique, il n'a pas été remarqué de splénomégalie, alors que sur 34 cas d'agammaglobulinémie acquise idiopathique SIGUIER observe 20 splénomégalies.

C) l'étude génétique

- N'a pas été sérieusement envisagée dans les observations mises à notre disposition.
- Dans deux cas, il existe une certaine sensibilité aux infections

de la part d'un membre de la famille (sœur: 6; mère : 2).

-Dans une observation a été relevé un taux abaissé de gamma globulines (7 g/l) chez une sœur de la malade, sans traduction clinique.

D) Ces données ne sont pas suffisantes pour infirmer l'hypothèse la plus vraisemblable d'hypogamma-globulinémie acquise de l'adulte de nature idiopathique.

-En effet, si l'on a pu relever dans quelques cas (1,2,6,8) une hypoprotéinémie globale relative, cette dernière est probablement secondaire aux phénomènes d'exsudation au niveau de l'ulcère.

On sait par ailleurs que, pour avoir une hypogamma-globulinémie suffisante pour entraîner des troubles cliniques, il faudrait un effondrement des protéines sanguines tel qu'on en rencontre dans certaines hypoprotéinémies nutritionnelles ou par déperdition (néphrose-entéropathies exsudatives-amyloses)

-Il n'y avait aucune manifestation hématologique maligne associée: l'hémogramme, dans quelques cas, ne montrait qu'une anémie avec leucocytose, s'expliquant par les caractères même de la lésion cutanée; et le myélogramme, lorsqu'il a été pratiqué, ne décelait pas d'anomalies. De même, l'élévation de la vitesse de sédimentation pouvait s'expliquer par la présence de phénomènes inflammatoires.

-Deux de nos observations sont moins aisées à classer, et nous leur réservons une place à part, en raison du jeune âge des sujets :

- observation n°4 : enfant de quatre ans, de sexe masculin, pour lequel rien ne s'oppose à ce qu'il entre dans le groupe des hypogamma-globulinémies congénitales: malheureusement l'auteur ne donne aucun détail tant sur ce plan biologique que génétique.

- observation n°9 : âge: 15 ans.

Il s'agit d'une fille, mais l'on n'admet plus de façon absolue l'hérédité liée au sexe (possibilité d'une double transmission; plusieurs types génétiques possibles)

Le père de la malade aurait présenté des antécédents infectieux sévères.

Cependant: il n'est pas fait mention d'antécédents infectieux remarquables chez cette jeune fille; elle aurait subi la vaccination antivariolique avec succès et sans incidents; il existe chez elle un taux suffisant d'isohémagglutinines.

Mais là aussi l'exploration se révèle insuffisante. Les soins d'urgence devant l'évolution gravissime ayant pris le pas sur les examens de laboratoire. Enfin, c'est le cas où la protidémie est la plus basse (41 g/l), ce qui a pu contribuer à aggraver le syndrome de carence en anticorps.

E) Sur le plan thérapeutique

1°) Nous avons déjà signalé l'inefficacité des antibiotiques.

2°) Le traitement substitutif par les gamma globulines injectables s'est révélé dans l'ensemble efficace

- Sur l'affection cutanée (dans cinq cas sur huit) même à des doses relativement faibles (4 cc par jour dans le cas N°2), l'extension du processus nécrosant, et déclenchant ou accélérant l'épidermisation.

On peut souligner la disproportion entre l'effet remarquable obtenu sur la régénération et la cicatrisation, comparative-ment à l'action médiocre sur les progrès de la nécrose. Pour MARCUSSEN, cette disproportion s'expliquerait par la différence de perméabilité entre la vaste surface exsudante et la

zone active indurée.

- Par contre, il n'a pas été noté, de façon générale, d'élévation sensible du taux des gamma globulines sanguines sous traitement (très légère augmentation dans deux cas) Alors que, classiquement, il est admis que dans les hypo et agammaglobulinémies idiopathiques, s'il existe une insuffisance de production en anticorps, il n'y a pas de destruction anormale de ceux-ci, et que la durée de survie dans l'organisme des gammaglobulines injectées est normale.
- On peut encore mettre à l'actif des gammaglobulines la guérison spectaculaire du patient de l'obs.N°5, dont le taux sanguin de gammaglobulines était cependant relativement élevé avant tout traitement (7 à 17 g/l). Ce résultat apparemment paradoxal pourrait s'expliquer si l'on évoque les syndrômes cliniques de carence en anticorps de nature "qualitative" sans manifestations biologiques décelables, et s'accompagnant de taux normaux de gammaglobulines sanguines.

3°) Le succès spectaculaire de la corticothérapie pourrait paraître étrange au cours d'une affection faisant intervenir un élément infectieux: pour certains auteurs (WRIGHT et GRECO) les corticoïdes exerceraient une influence favorable en inhibant une réaction antigène-anticorps (nous en rapprochons la théorie de ROSTENBERG, qui considère le pyoderma gangrenosum comme un phénomène de SCHWARTZMANN).

4°) Enfin, les greffes cutanées se sont soldées par un échec, dans les quelques cas où elles ont été pratiquées, même sans corticothérapie; alors que, classiquement, la tolérance aux greffes de peau est bien meilleure chez les agammaglobulinémiques .

En résumé

Présence dans neuf observations de lésions de pyodermite phagédénique coïncidant avec un abaissement du taux des gammaglobulines sanguines (taux moyen 3,5 g/l); il s'agit vraisemblablement d'hypogammaglobulinémies acquises idiopathiques de l'adulte, la conservation d'un taux correct d'immunoglobulines expliquant l'absence de certains symptômes habituellement présents dans les agammaglobulinémies.

II - LES PARAPROTEINEMIES

Généralités

- Le groupe des "paraprotéinémies" (terme créé par APITZ) comporte un certain nombre d'affections, dont la caractéristique est une distorsion de la formule protidique normale, due à la présence d'une protéine pathologique dont le caractère permet de définir l'affection causale.
- Les protéines anormales sont produites (FAUVERT) par une activité de synthèse pathologique d'un groupe spécial de cellules dérivées du système réticulo-endothélial: plasmocytes des cellules plasmocytoïdes
- cette synthèse est elle-même liée à l'hyperplasie et à la prolifération atypique des cellules en question; prolifération anarchique, paraissant avoir échappé aux contrôles homéostasiques (FAUVERT): il s'agit, en ce sens, d'affections "néoplasiques".
- Il est à remarquer que souvent la présence en grande quantité d'une paraprotéine dérivée du groupe des immunoglobulines s'accompagne en fait d'un affaiblissement des réactions immunitaires.

- On distingue trois grandes catégories de dysglobulinémies :
 1. le myélome multiple
 2. la macroglobulinémie essentielle de WALDENSTRÖM
(dysprotéinémies malignes bien individualisées, avec cependant possibilité de formes de passage de l'une à l'autre).
 3. certaines hyperdysglobulinémies dites "essentiellles", comportant:
 - les cryoglobulinémies essentielles
 - certaines entités encore mal isolées

1. - Le myélome multiple

1°) Définition

a) le myélome multiple, ou maladie de KAHLER est une hémopathie maligne (Jean BERNARD) qui se présente rarement comme un sarcome isolé, le plus souvent comme une sarcomatose à multiples foyers de topographie électivement osseuse, parfois comme une infiltration squelettique en masse, ou enfin comme une leucémie avec passage dans le sang de plasmocytes pathologiques.

b) l'unité cytologique de ces diverses formes est représentée par le plasmocyte malin (AUZEPY), étudié au mieux sur le myélogramme (positif dans 95 % des cas). Les plasmocytes du myélome, (comme les cellules leucosiques et cancéreuses en général) sont des cellules proliférantes dont certaines gardent une morphologie assez voisine de la normale, et dont d'autres sont des plasmocytes pathologiques malins: plasmocytes jeunes; plasmocytes dystrophiques avec anomalies cytoplasmiques (disparition ou dissociation de la basophilie, cytoplasme moucheté ou même troué de vacuoles: cellules de MOTT); présence d'inclusions azurophiles ou cristallines, ou

bâtonnet d'AUER. Le noyau est souvent bourgeonnant, à chromatine irrégulière, nucléolé; des mitoses atypiques, des amitoses ne sont pas rares.

- le plasmocyte malin naît de la cellule réticulaire active de l'os ou des viscères.
- On peut distinguer trois catégories cytologiques de myélome:
 - . myélomes plasmocytaires à cytologie différenciée, les plus fréquents
 - . myélomes plasmoblastiques, rares, proches des réticulosés malignes
 - . myélomes mixtes plasmocytaires et histiomonocytaires.

c) La protéine du myélome

est anormale (DEBRAY-SACHS et SACHS)

- Elle peut avoir à l'électrophorèse sur papier une mobilité γ , inter β - γ , plus rarement α : c'est l'examen fondamental de dépistage, qui révèle l'existence d'un "pic" étroit des globulines.
- Le groupe des myélomes à protéine anormale de migration γ sur papier se révèle hétérogène à l'électrophorèse en gel d'amidon. Il s'agit le plus souvent d'un myélome γ_2 , beaucoup plus rarement d'un myélome γ_1 .
Ce groupe possède à l'immunoélectrophorèse une antigénicité γ .
- Le groupe des myélomes à protéine de migration β sur papier est hétérogène à l'immunoélectrophorèse: tantôt d'antigénicité γ , tantôt d'antigénicité β_2A .
- Enfin, dans les myélomes α , il n'est pas rare que l'immunoélectrophorèse soit paradoxalement normale.

2°) Cinq de nos observations paraissent s'intégrer dans le cadre de la maladie de KAHLER (10-14-15-17-19)

A)- Sur le plan biologique

1. Le chiffre global des protéines sanguines était dans l'ensemble normal (seule l'obs.N°10 révèle un taux plus élevé: 7,9 à 8,5 g %). Cette absence d'hyperprotéïnémie ne semble pas être une notion classique dans le myélome (20 à 30 % des cas seulement, d'après VIGNON).

2. La paraprotéine sanguine

a) sa nature

- à l'électrophorèse sur papier, elle présentait
 - . par deux fois une migration γ
 - . par deux fois une migration β
 - . une seule fois une migration α_2
- l'immunoélectrophorèse, dans les quatre cas où elle fut pratiquée, a montré qu'il s'agissait d'une β_2A globuline
- l'ultracentrifugation a révélé une constante de sédimentation : $S_{20w} = 7$ en majorité.

Deux observations (14 et 15) font mention de la présence d'un composant G , appartenant au contingent gamma : ce sont des globulines de poids moléculaire élevé, de constante de sédimentation supérieure à la normale (respectivement 6,36; 6,64; 8,94, et telles qu'on les rencontre assez souvent dans le myélome, mais qui, par définition (WALDENSTROM) ne sont pas des macroglobulines, seules les globulines dont la constante de sédimentation est supérieure à $S_{20w} = 15$ devant être considérées comme des macroglobulines.

On sait cependant qu'il peut exister des formes mixtes, où un plasmocytome typique avec albumosurie de BENCE-JONES peut s'accompagner d'une authentique macroglobulinémie.

b) Il n'a pas été remarqué de cryoglobulines.

Celles-ci, habituellement, ne sont pas exceptionnelles au cours du myélome, et sont le plus souvent (HEREMANS) de nature γ , plus rarement β_2A , parfois β_2M (plus particulièrement dans la maladie de WALDENSTRÖM); parfois il s'agit de cryofibrinogène.

Les pyroglobulines, de découverte plus récente (MARTIN et MATHIESON) n'ont pas été recherchées.

c) Par trois fois (10-15-19) existait un abaissement du taux des gammaglobulines normales (jusqu'à 0 % à l'électrophorèse sur papier) accompagné de stigmates biologiques de déficience en anticorps. En effet :

- Si les anticorps naturels (groupe ABO) étaient à un taux normal de même que les antistreptolysines.

- L'agglutinine antityphique O était absente par deux fois (présente au 1/20 après stimulation) de même que l'agglutinine O antipara B (une fois)

- Les agglutinines H absentes une fois (1/40 après stimulation) et dans le cas n°19, présentes au 1/32 pour l'EBERTH et au 1/64 pour le para B.

- Le taux d'inhibition de l'antiglobuline humaine était lui aussi très abaissé ($\frac{1}{3}$ à $\frac{1}{5}$ du taux normal). Ce déficit pourrait être attribué à la viciation du fonctionnement de la lignée plasmocytaire, les immunoglobulines étant remplacées par le contingent des globulines myélomateuses.

Il s'agit d'une anomalie classique (FAUVERT, LEVY-HEITZ), peut-être plus fréquente au cours des myélomes présentant peu de perturbations de la formule protidique par ailleurs (EASTHAM et YEOMAN) mais elle apparaît moins volontiers dans le myélome que dans d'autres hémopathies malignes, en particulier la leucémie lymphoïde (CROIZAT et CREYSSEL).

Elle a justifié, dans le cas présent, l'utilisation thérapeutique des gamma globulines, à l'actif desquelles on peut probablement porter la guérison de certaines lésions cutanées, alors même que l'hémopathie maligne évoluait pour son propre compte.

3. La protéinurie de BENCE-JONES

(présente, classiquement dans 40 à 50 % des cas de myélome) existait dans trois cas, dont deux comportaient une élimination massive.

-Une fois (N°19) existait une très petite quantité de para protéine urinaire de même nature que celle décelée dans le sang : il s'agit d'un phénomène courant (Jean BERNARD) et de même valeur que l'albumosurie de BENCE-JONES; c'est ainsi qu'une albuminurie d'apparence banale avec les examens de routine peut se révéler être, à l'analyse immunochimique, une globuline anormale appartenant au contingent gamma (Jean BERNARD).

4. Par ailleurs, la vitesse de sédimentation était très élevée dans tous les cas.

Il n'y avait pas d'anomalie marquante de l'hémogramme.

B)- Sur le plan cytologique.

1. Il existait dans tous les cas une plasmocytose médullaire, pathologique par :

-son abondance (jusqu'à 90 % des éléments médullaires, alors qu'il est généralement admis qu'au dessus de 2 à 3 % le taux de plasmocytes médullaires est anormal.

-Par la morphologie cellulaire, nettement maligne.

-Dans un cas (N°15) il existait même une dissémination

plasmocytaire viscérale évoquant une plasmocytose diffuse.

-Une fois (N°19) il y a eu passage, à la période terminale, d'un faible pourcentage (4 % de plasmocytes dans le sang périphérique.

2. Deux observations ont été considérées par les auteurs comme pouvant s'intégrer dans le cadre de la maladie myélomateuse, ou du moins celui des plasmocytoses malignes, bien qu'il n'y ait pas de paraprotéine associée, en vertu :
- de la vitesse de sédimentation très élevée
 - des caractères de la plasmocytose médullaire.

Ce diagnostic ne va pas sans quelques réserves :

- dans le premier cas (13), s'il existe bien des plasmocytes anormaux, ils n'ont cependant pas de caractère franchement malin, et l'on sait qu'une plasmocytose réactionnelle, en particulier à une infection staphylococcique prolongée peut se manifester sous de semblables aspects, parfois même être très abondante.
- dans la seconde observation (18), si l'augmentation des éléments plasmocytaires et lymphoréticulaires ainsi que des proplasmocytes est indiscutable, ces cellules ne présentent pas un aspect atypique. En outre, la formule protéique sanguine offre des modifications de caractère nettement "inflammatoire".

C)- Sur le plan clinique.

1. Il s'agit de sujets d'âge relativement peu élevé.

- 4 cas de 40 à 53 ans
- trois seulement ont plus de 60 ans, et un, plus de 70 ans.

En majorité de sexe masculin (cinq hommes pour deux femmes), conformément aux notions classiques.

2. C'est presque toujours la lésion cutanée qui domine ou résume la scène clinique; ce qui est très exceptionnel dans l'histoire d'un myélome, où les manifestations cutanées sont généralement considérées comme des curiosités
3. Par contre, les symptômes classiques sont absents ou discrets:
 - a) Les signes osseux :
 - ne sont représentés qu'une fois (15), sous l'aspect d'une ostéoporose généralisée (forme de WEISSENBACH et LIEVRE), entraînant un syndrome douloureux, et nécessitant le port d'un appareil orthopédique (corset)
 - dans l'observation N°19, au stade terminal sont apparues sur les radiographies du crâne des images claires, qui seraient passées inaperçues dans un contexte différent, et ont été interprétées sans grande conviction comme des lacunes osseuses.
 - b) Les manifestations rénales
 - se sont limitées à une protéinurie décelable aux examens de pratique courante dans cinq cas sur sept (dont un qui n'était ni une globulinurie, ni une albumosurie thermosoluble de BENCE-JONES).
 - dans aucun cas n'est apparu de syndrome d'insuffisance rénale.
 - dans le cas où l'autopsie a été pratiquée (15), les reins présentaient des lésions à type de néphrose, comme dans les maladies de KAHLER caractérisées (VIGNON).
 - c) Le syndrome hémorragique
 - ne s'est manifesté qu'une fois (19), sous forme d'une hémorragie intestinale assez abondante mais unique.
 - il n'a pas été relevé d'épistaxis ni de gingivorragies, pourtant fréquentes d'ordinaire (LEBON).

-Dans tous les cas, les plaquettes étaient en nombre suffisant, et le bilan de coagulation non perturbé.

d) Les manifestations articulaires ne sont représentées que dans un cas (13) sous forme d'une arthrose hypertrophique de toute la colonne vertébrale; dont rien ne permet d'affirmer qu'elle appartienne à la catégorie des arthroses myélomateuses décrites par RAVALT (Thèse de DURANT).

e) Il n'a pas été observé de lésions d'amylose.

D)- La thérapeutique, de même que l'évolution nous sont connues dans un trop faible nombre de cas.

- nous savons qu'il y a eu deux décès (15-19), avec dans un cas (19) guérison presque totale des lésions cutanées à la période terminale.

- Par deux fois (10-13) la guérison totale des lésions cutanées (seuls symptômes cliniques) a été obtenue grâce aux seuls corticoïdes, mais nous ignorons tout de l'évolution ultérieure.

2 - La maladie de WALDENSTRÖM

Représente le deuxième grand groupe de dysglobulinémie maligne. C'est une réticulolymphoplasmocytose macroglobulinémique (MALLARME et AUZEPY), de malignité souvent atténuée et d'allure fréquemment inflammatoire, se caractérisant

A)- Sur le plan biologique

1. Par une accélération très importante de la vitesse de sédimentation (parfois supérieure à 130 mm. au cours de la première heure.

2. une hyperprotidémie, avec hypoalbuminémie et hyperglobulinémie due à l'élévation du contingent gamma.

3. la réaction de SIA est positive lorsqu'il s'agit d'euglobulines, c'est-à-dire dans la majorité des cas mais non dans tous.
4. l'ultracentrifugation met en évidence l'augmentation d'un constituant lourd de poids moléculaire égal à un million, et de $S_{20w} = 15$, ou "macroglobuline", dans un pourcentage de 5 à 60 % (taux normal : 2 %)
5. l'immunoélectrophorèse précise qu'il s'agit d'une β_2^M globuline, présentant une communauté antigénique avec la β_2^M globuline normale.

B)- Sur le plan cytologique

- le myélogramme est un élément essentiel du diagnostic: il existe une hypoplasie des lignées érythrocytaire, granulocytaire et mégacaryocytaire, et une hyperplasie des cellules mononucléées, hyperplasie qui pour MALLARME doit être comprise de la façon suivante: cellules lymphoïdes en grand nombre, plasmocytes typiques en petit nombre, et des cellules d'aspect intermédiaire (formes de transition: ce sont les "plasmocytes lymphoïdes" qui peuvent évoluer en "grape-cells" ou "cellules de MOTT")

MALLARME souligne la faible proportion de plasmocytes (10 %) et l'aspect normal adulte des diverses cellules, par opposition aux altérations cytologiques du myélome.

C)- Cliniquement

1. Prédominance des hémorragies, qui attirent souvent l'attention, peuvent être abondantes, répétées, tenaces. Il s'agit essentiellement d'épistaxis, gingivorragies ou hémorragies rétiniennes, plus rarement viscérales.

2. Les adénopathies sont fréquentes, superficielles et profondes, pouvant entraîner des troubles de compression.
3. L'anémie est d'importance variable
4. L'état général classiquement bien conservé peut, dans certains cas, présenter des altérations si importantes qu'elles constituent un signe clinique d'appel (Thèse de BOTHIER).

Nous n'avons relevé aucun cas de pyodermite phagédénique au cours de la maladie de WALDENSTRÖM.

3 -Les paraprotéïnémies sans altérations médullaires

Trois de nos observations comportent comme unique anomalie biologique la présence d'une "paraprotéine" sanguine dont le caractère primitif ne paraît pas faire de doute.

- 1°) Dans un cas (7) il s'agit vraisemblablement d'une cryoglobulinémie essentielle.

A)- La protéine anormale.

1. a été découverte fortuitement devant l'agglutination des éléments figurés du sang lors des tentatives de numération globulaire, agglutination due au plasma du malade, qui présentait à 4°C. une gélification disparaissant en partie à 37°C.
 2. A l'électrophorèse sur papier il existait une fraction supplémentaire "inter β . γ "
 3. Il n'a pas été pratiqué d'immunoélectrophorèse ni d'ultra-centrifugation. Le test pour la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM (réaction de SIA ?) aurait été négatif.
- Nous ne connaissons donc pas avec certitude la nature de la protéine en cause. En ce qui concerne la littérature, la rareté des cryoglobulinémies essentielles (décrites par

LERNER et WATSON en 1947) a limité d'une manière générale le champ des investigations.

Pour HEREMANS, il s'agit soit de gamma-globulines anormales, de poids moléculaire un peu supérieur à celui des gamma globulines physiologiques, et dont l'insolubilité à froid est en relation avec l'existence de liaisons disulfures. La rupture de ces liaisons par la cystéine entraîne la perte de la précipitabilité à froid (d'où intérêt possible des essais thérapeutiques par les Mercaptans, qui rompent les liaisons disulfures).

B)- Sur le plan clinique

Il n'existe dans le cas particulier aucune des manifestations classiquement liées au froid. Mais l'on sait qu'il existe des cryoglobulinémies modérées, sans retentissement clinique. L'auteur considère, pour sa part, la survenue d'un pyoderma gangrenosum comme une coïncidence.

C)- Au point de vue étiologique

Cette cryoglobulinémie paraît bien isolée, mais il ne semble pas y avoir d'investigations complémentaires dans le but d'éliminer les affections qui, le plus souvent, sont à l'origine de cette anomalie (affections malignes à plasmocytes, lymphoréticuloses, leucémie lymphoïde, hémopathies diverses, collagénoses, affections inflammatoires telles que maladie de BOUILLAUD, endocardites; ou plus accessoirement cirrhoses, néphropathies....)

2°) Plus mystérieuses sont les deux observations (11 et 16)

1. Dans lesquelles la seule anomalie protéique est la présence d'une paraprotéine de type β_2A , soupçonnée d'après l'élec-

trophorèse sur papier, confirmée par l'immunoélectrophorèse et l'ultracentrifugation, ne s'accompagnant d'aucune atteinte médullaire, ni de protéine anormale dans les urines.

2. On sait qu'il existe, en dehors des maladies de KAHLER et de WALDENSTROM la possibilité de présence dans le sérum d'une protéine anormale abondante et homogène, mais toujours secondaire:

- à une affection des organes hématopoïétiques (lymphomes malins et bénins)
- à une infection chronique grave (LAROCHE et coll. citent l'existence d'une paraprotéine β_2A chez des sujets âgés atteints de pyonéphrose, anomalie disparaissant après l'intervention)
- à une collagénose, certaines affections hépatiques
- de nombreuses néoplasies

Ces paraprotéines sont le plus souvent de constante de sédimentation 7 S, mais parfois aussi 19 S (HEREMANS), tantôt β_2M , tantôt γ ; mais peu de travaux immunochimiques ont été faits à ce sujet.

3. Dans le cas particulier de nos observations

- S'agit-il d'un stigmate précoce de la maladie myélomateuse, dont le tableau biologique ne se complètera que plus tard ?
- Peut-être l'existence de paraprotéines sanguines n'est-elle pas forcément liée à un état pathologique grave; FAUVERT pense que certaines "paraprotéines" ne seraient en réalité que des protéines physiologiques présentes seulement sous forme de traces infimes dans le sérum normal.
- Il est quand même troublant de constater qu'il s'agissait (comme dans le cas des observations de myélome) d'une

globuline de type β_2A .

-On pourrait peut-être en rapprocher l'élévation nette des β globulines constatée dans les observations 1-3 et 8 et qui n'a pas particulièrement retenu l'attention des auteurs (SOLTA en 1961 cite également une élévation isolée des β globulines, associée d'un pyoderma gangrenosum.)

-Il est frappant de remarquer, parmi les observations que nous avons pu consulter, qu'aucune dysglobulinémie maligne n'a été diagnostiquée avant 1961 et que tous les cas de maladie de KAHLER se situent entre 1961 et 1964, vraisemblablement en fonction des progrès techniques.

Peut-être même les hypogammaglobulinémies que nous avons décrites comme essentielles dans les cas les plus anciens, se révéleraient-elles à la suite d'investigations plus poussées comme secondaires à une dysglobulinémie maligne ? Il existe en effet

- . des myélomes avec hypogammaglobulinémie à formule protidique normale par ailleurs
- . des agammaglobulinémies préleucosiques
(WALL et coll. cités par CROIZAT et CREYSSEL).

IV-

COMMENTAIRES

La coexistence d'une pyodermite phagédénique et d'une dysglobulinémie appelle un certain nombre de commentaires.

I - SIGNES CUTANES DES DYSGLOBULINEMIES

La revue de la littérature concernant les manifestations cutanées des dysglobulinémies révèle que la pyodermite phagédénique survient, par ordre de fréquence, très loin derrière un certain nombre de lésions, déjà rares par elles-mêmes.

1°) Au cours des syndrômes de carence en anticorps.

A) Ce sont les lésions de staphylococcie cutanée qui surviennent le plus fréquemment.

1. Elles sont remarquables surtout par leur évolution trainante et récidivante, mais leur morphologie est tout à fait banale: folliculite, furoncles, fréquents à la face et au cuir chevelu (GILLY), parfois accompagnés d'une conjonctivite purulente; abcès de toutes localisations, panaris.
2. Beaucoup plus rarement, il peut s'agir de cellulite (KEY et NELSON) ou de pyodermite végétante (FISHER).
3. MORGINSON et coll. se sont intéressés aux taux sanguins de gamma globulines au cours des staphylococcies cutanées chroniques: sur 170 malades atteints de staphylococcies diverses (furunculose-folliculite-intertrigo-acné surinfectée, dermatite séborrhéique, dermatite staphylococcique et eczématiforme).

- 59 % avaient un taux de gamma globulines très abaissé
- 70 % accusaient une diminution de l'activité antibactérienne du sérum
- et 42 % un défaut en properdine.

Les injections de gammaglobulines ont fourni d'excellents résultats dans 83 % des cas.

L'auteur signale que ces résultats sont meilleurs dans les furonculoses, les pyodermites présentant une composante inflammatoire, que dans les dermatoses indolores, et meilleures chez l'enfant que chez l'adulte.

B) Les manifestations virales.

1. ne sont pas particulièrement sévères dans la plupart des cas (LAPLANE et BURTIN)
 - c'est ainsi que la rougeole, la vaccination antivariolique se déroulent en général sans incidents.
 - il est rare que l'on observe une récurrence de rubéole, de zona (BRUTON, GROSS), une évolution prolongée de la varicelle (FREUNDLICH, CORBEEL).
2. Mais il peut y avoir des exceptions :
 - vaccine généralisée avec virémie (SEDALLIAN)
 - vaccine généralisée mortelle (KEIDAN et MAC CARTHY)
 - vaccine gangréneuse (SOMERS, CARSON)
 - pustulose varioliforme par virus herpétique (DUPERRAT)

Il ne s'agit, rappelons-le, que de cas très rares, le comportement de l'agammaglobulinémie étant foncièrement différent vis à vis des infections bactériennes et des affections virales.

C) Les mycoses

Seraient relativement fréquentes (LAPLANE et BURTIN), peut être conséquence indirecte des antibiotiques.

D) Des manifestations allergiques

- sous forme d'eczéma ont été rapportées par ISRAEL-ASSELAIN, BURTIN et coll.

- on a signalé des réactions d'hypersensibilité à l'aspirine, des éruptions dues à la pénicilline, aux sulfamides, une urticaire généralisée à la suite d'injections de gammaglobulines, et dans les observations que nous avons étudiées, les transfusions de sang isogroupe se sont accompagnées d'incidents chez plusieurs malades.

- Il est une notion classique, en effet, que même dans la grande agammaglobulinémie type BRUTON

- . s'il n'y a aucune réponse aux tests de sensibilité cutanée de type immédiat (plumes, poussière de maison, squames d'animaux)

- . à l'opposé persistent

- les phénomènes de sensibilité anaphylactique
- les phénomènes de sensibilité retardée

et en période d'agression aiguë

- une augmentation des mucoprotéines
- l'apparition de la protéine C réactive
- une élévation de la vitesse de sédimentation

E) Enfin, comme complications tardives des agammaglobulinémies acquises de l'adulte peuvent parfois se rencontrer :

- des manifestations articulaires simulant la P.C.E. , mais sans facteur rhumatoïde
- quelques cas de dermatomyosite (HANSEN; GITLIN)
- et de sclérodermie généralisée (BOWEN; VAN GELDER)

D'après HEREMANS, l'incidence du lupus érythémateux serait nettement plus élevée chez les parents d'enfants agammaglobulinémiques que dans le reste de la population.

F) Dans le cadre de la pyodermite phagédénique

1. En dehors des auteurs dont nous rapportons les cas, nous n'avons vu citer le pyoderma gangrenosum que deux fois (KEY et NELSON; WIENER).

2. Par contre, un syndrome "agammaglobulinémie-ulcères de jambe" a été décrit par

- HOMBURGER et PETERMANN : au cours de l'examen de huit membres d'une même famille (répartis sur deux générations) présentant une hypogammaglobulinémie congénitale. Il existait chez plusieurs de ces malades un oedème des membres inférieurs accompagné d'ulcérations multiples.

-A leur suite, FIRKIN et BLACKBURN décrivent des ulcérations récidivantes des jambes chez un garçon de quatorze ans possédant un taux très bas de gamma globulines sanguines.

-enfin, OPPENHEIMER et SILVER citent le cas d'un homme qui présentait des ulcères extensifs et récidivants des jambes associés à une hypogammaglobulinémie (mal précisée), développant au cours de l'évolution une amyloïdose, et dont les ulcérations auraient guéri à la suite d'une cure d'extraits hépatiques. SNAPPER, qui fait mention de cette observation, est frappé par la coïncidence mais ne se l'explique pas.

-Dans le même ordre d'idées, KUSHNER et SZANTO, chez un homme de quarante-deux ans qui présentait une hypogammaglobulinémie à quatre grammes par litre, accompagnée dès l'enfance de manifestations infectieuses (broncheectasies), souligne la présence de multiples petits ulcères à l'emporte-pièce, de cinq à six millimètres de diamètre, répartis sur les deux

jambes, des genoux aux chevilles; ces ulcères étaient séparés par des espaces de peau violacée, et faisaient suite à une éruption de petits nodules de la taille d'un pois, qui se seraient secondairement fistulisés. Une amélioration locale fut obtenue par l'injection de gamma globulines, mais le malade est décédé dans un tableau de miliaire pulmonaire non tuberculeuse (histoplasmosse).

2°) Au cours de la maladie de KAHLER et des plasmocytoses malignes ,

les manifestations cutanées sont extrêmement rares en valeur absolue.

- Elles se présentent sous plusieurs aspects, de pathogénie différente et de valeur inégale.
- Elles peuvent constituer un signe d'appel de l'affection ou se présenter comme des complications au cours de l'évolution d'un myélome confirmé.

Nous référant à la classification de la thèse de FAYOLLE nous distinguerons:

A) Les tumeurs et nodules à plasmocytes spécifiques, mais exceptionnels.

- Les tumeurs sont de dimensions variables, de consistance ferme, siégeant le plus souvent sur le visage.
- les nodules occupent de préférence le thorax, les membres, le visage et plus rarement l'abdomen. Ils sont de la taille d'un pois à celle d'une prune; fermes, infiltrés, rosés ou violacés, rarement douloureux ou prurigineux, parfois végétants simulant le mycosis fongicide, rarement ulcérés. Ils sont résolutifs ou récidivants, évoluant par poussées.
- Tumeurs et nodules sont généralement considérés comme méta-

statiques (DUVOIR et coll.), survenant au bout de plusieurs mois d'évolution d'un myélome typique dont ils soulignent la gravité, ou accompagnant un plasmocytome isolé, les signes de maladie de KAHLER se complétant peu à peu.

- Parfois, les formations plasmocytaires cutanées précèdent l'éclosion de lésions osseuses.
- Exceptionnellement, ils représentent la suite manifestation apparente de la "maladie à plasmocytes".

B) Les acroméloses " a frigore".

Manifestations intéressant les parties distales du corps (mains, avant-bras, pieds et jambes, extrémité du nez, menton et oreilles), provoquées ou aggravées par le froid et l'humidité :

1. Variations de coloration de la peau

- alternance de pâleur et de cyanose: "cutis marmorata" d'aspect livedoïde, acrocyanose.
- Erythrocyanose de la peau du visage avec varicosités des pommettes et lacis télangiectasique des ailes du nez.

Ces altérations s'accompagnent le plus souvent de douleurs vives à type de brûlure , ou d'une simple sensation de cuisson discrète.

Elles peuvent être fixes, ou survenir par crise déclenchées par le froid: celui-ci peut en outre faire apparaître une éruption de papules urticariennes.

Enfin, toujours sous l'influence du froid ces divers phénomènes qui simulent des syndrômes d'origine vasomotrice, syndrome de Raynaud) peuvent gagner aussi le tronc.

2. Les lésions de caractère plus évolué sont représentées par des érosions hémorragiques superficielles, des ulcérations

cutanées torpides des extrémités, ou même une gangrène sèche distale.

Elles peuvent évoluer parallèlement à un syndrome douloureux des os, ou précéder de plusieurs années un myélome osseux multiple (FAYOLLE).

3. Au point de vue pathogénique

-Elles seraient dues à la présence dans le sérum des malades d'une cryoglobuline (FLEMBERG et LEHMANN; RÖRVIK) qui se prend en masse sous l'effet du froid, même peu intense et in vivo.

-RÖRVIK (cité par COWAN) signale la survenue d'ulcérations cutanées avec cryoglobulinémie non pas dans les zones exposées au froid, mais dans des régions recouvrant un tissu adipeux sous-cutané abondant et infiltré de plasmocytes, ulcérations dues peut-être à l'association de l'irrigation relativement pauvre du tissu adipeux et des modifications sanguines du myélome, entraînant des phénomènes ischémiques.

C) Parmi les dermatoses dites "réactionnelles"

1. l'amyloïdose systématisée

(maladie de LUBARSCH à traduction cutanée)
joue un rôle de premier plan.

-Il s'agit de papules cireuses, fixes, soulignées par la vitropression, siégeant le plus souvent sur le pourtour des yeux, le sillon nasogénien, les avant-bras, les paumes de mains. Elles peuvent devenir papillomateuses sous les ongles, dans la région anogénitale, s'accompagner d'une pigmentation brune "en lunettes" et de stries ecchymotiques.

-Parfois, de modifications sclérodermiques des mains pouvant compliquer un syndrome douloureux articulaire simulant un

- rhumatisme inflammatoire (WEISSENBAACH), et plus fréquent que les manifestations cutanées.
- une macroglossie est presque toujours associée, plus rarement des localisations musculaires ou cardiaques (THIERS, COLOMB et MOULIN)
 - ces lésions d'amylose précèdent presque toujours les autres manifestations au myélome; dans la moitié des cas seulement il s'agit d'un myélome osseux (FAYOLLE 1963); par contre l'albumosurie de BENCE-JONES est fréquemment rencontrée.
 - au point de vue pathogénique, il s'agirait d'une maladie de surcharge liée au fonctionnement anarchique des plasmocytes; la même pathogénie est invoquée par FRAME, PACHTER et NIXON, qui rapportent un cas de myélome associé à une hyperlipémie avec xanthomatose cutanée (secrétion par les plasmocytes de lipides, ou de protéines liées à des lipides).

2. Les pigmentations cutanées

- Sont le plus souvent diffuses, de coloration orangée: "homme orange de GOUGEROT" (THIERS), réparties sur le thorax, les plis de flexion, la consistance des téguments restant normale, c'est le plus précoce des signes cutanés du myélome.
- Parfois, placards pigmentés sinueux alternant avec des zones érythémateuses, qui peuvent être associés à des modifications musculaires amyloïdiques, posant un problème de diagnostic avec la dermatomyosite.
- Parfois peau sèche, squameuse et brunâtre de façon uniforme, ou mélanodermie attribuée par BLUEFARB à l'insuffisance rénale associée.

Des pigmentations de ce type accompagnent en général des myélomes ou réticuloses à plasmocytes sans signes osseux, et

en restent longtemps la principale manifestation clinique. Leur apparition au cours de l'évolution d'un myélome traduit l'installation d'une amyloïdose parfois encore discrète sur le plan humoral.

3. Enfin, il a été décrit quelques cas de :

- prurigo généralisé (FAYOLLE)
- érythème ortié (FAYOLLE)
- eczéma rebelle (FRANKE et BAUMANN)
- éruptions érytématopapuleuses (SERINGE ; DUPERRAT et GRENIER)
- grande érythrodermie (BODO SPIETHOFF; ARRIGHI)
- dermatose bulleuse généralisée
- hyperkératose folliculaire
- nodosités ecchymotiques non plasmocytaires sensibles aux corticoïdes et à la radiothérapie (AMADO et BOLGERT)

Par ailleurs, les sujets atteints de maladie myélomateuse seraient plus sensibles à certaines affections cutanées: zona, pyodermites. FAYOLLE rapporte à ce sujet une observation de staphylococcie cutanée révélatrice d'un myélome sans manifestations osseuses, et à traduction essentiellement articulaire, rénale et hémorragique; il s'agissait de petits furoncles de la nuque et du cou, et d'un anthrax de la nuque, point de départ d'une septicémie à staphylocoques.

Ces diverses "dermatoses réactionnelles" ont en commun leur caractère récidivant, tenace, rebelle aux thérapeutiques symptomatiques locales. Elles peuvent céder sous l'influence d'un traitement agissant sur la dysprotéïnémie et sont considérées par THIERS comme des dermatoses paranéoplasiques.

D) Les hémorragies cutanées

-sont rares, en général minimes (purpura, stries ecchymotiques,

dermite ocre séquellaire)

- Elles peuvent survenir à tout moment de l'évolution, et s'intègrent dans le cadre du syndrome hémorragique de la plasmocytose maligne.

De toute manière, il faut insister sur la rareté des manifestations cutanées au cours du myélome, la plus fréquente étant l'amyloïdose.

3°) Au cours de la macroglobulinémie de WALDENSTRÖM

Les manifestations cutanées sont classiques et bien codifiées, mais exceptionnelles, et très peu souvent citées dans la littérature.

- A) Certains auteurs ont individualisé un aspect d'angiodermite pigmentée purpurique des membres inférieurs, considéré par TAPIE-MONNIER et ANDRE comme une forme frontière avec le purpura hyperglobulinémique de WALDENSTRÖM, mais interprété plus généralement (thèse de BOTHIER) comme un aspect du syndrome hémorragique de la maladie de WALDENSTRÖM.
- B) On a décrit un pseudo-syndrome de RAYNAUD lié à la coexistence d'une cryoglobuline (KAPPELER; CROIZAT et REVOL) GRUMBERS et AUPAIX rapportent un cas de macroglobulinémie avec cryoglobulinémie s'accompagnant d'ulcérations cutanées nécrotiques hyperalgiques et d'un syndrome cutané lié au froid (livedo, taches ecchymotiques).
- C) L'hématodermie se rencontre sous forme de placards infiltrés pseudo-urticairens (MICHON et STREIFF), d'érythrodermie, de plaques cutanées d'allure tumorale (ROCKL, BORCHERS et SCHROPL), et dans un seul cas, dépôt de paraprotéines sous-cutanées (MANDEMA).

Enfin, l'attention peut être attirée par un prurit généralisé (Thèse de BOTHIER).

Nous n'avons pas rencontré d'allusion au pyoderma gangrenosum, bien qu'il s'agisse de malades sensibles aux infections.

4°) Parmi les autres dysglobulinémies autonomes

-La cryoglobulinémie essentielle s'accompagne du même type de manifestations que dans ses formes secondaires. DUPERRAT cite une observation de cryoglobulinémie essentielle s'accompagnant d'ulcères nécrotiques très douloureux, siégeant essentiellement au niveau des oreilles et des jambes, accompagnés de purpura, taches pigmentaires et petites papules lichénoïdes.

-LEVER, SCHULTZ et HURLEY ont effectué une étude électrophorétique systématique au cours d'affections dermatologiques très diverses (en particulier eczéma, psoriasis, pemphigus, érythème polymorphe, maladie de DUHRING-BROCQ; collagénoses; lèpre, syphilis, tuberculose; xanthomatoses; mycosis fongique, mais jamais dans les pyodermes chroniques, et a fortiori dans le pyoderma gangrenosum.

Il s'agissait dans la plupart des cas de réactions de type "inflammatoire" avec élévation des α_2 et γ globulines, et considérées par les auteurs comme secondaires à l'affection cutanée; les xanthomatoses mises à part, il n'a pas été observé de modification des bêta globulines à l'électrophorèse libre.

Le même type de modifications a été observé par FERGUSON, dans un cas de pyoderma gangrenosum associé à une colite ulcéreuse, et par Mme PETROVA au cours de l'analyse électrophorétique du sérum de trente-neuf malades atteints de pyoderme chronique.

5°) Place de la pyodermite phagédénique parmi les manifestations cutanées des dysglobulinémies.

-Elle occupe une place à part.

-Si elle ne figure pas parmi les manifestations classiques des dysglobulinémies, il faut souligner que les observations les plus suggestives de la littérature sont de publication relativement récente : treize observations au cours des cinq dernières années. Or la pyodermite phagédénique est une lésion relativement rare en elle-même et son association avec un désordre globulinique ne semble pas être tout à fait une coïncidence.

Il faudrait bien entendu s'appuyer sur un nombre plus grand d'observations pour pouvoir décrire un véritable "syndrome de pyodermite phagédénique dysglobulinémique". Mais la lésion cutanée représente une entité tellement remarquable sur le plan morphologique et évolutif, qu'on serait volontiers tenté d'en faire un symptôme très évocateur sinon spécifique d'un type déterminé d'altérations des globulines sanguines.

II - QUELS SONT LES RAPPORTS ENTRE DYSGLOBULINEMIE ET PYODERMITE PHAGEDENIQUE ?

1°) Il est vraisemblable qu'il existe un rapport entre les deux manifestations, mais sa nature ne peut encore être précisée.

-Dans chacun des cas relevés, la lésion cutanée est bien celle du "pyoderma gangrenosum" classique, telle qu'elle est décrite depuis une trentaine d'années, avec histologiquement des caractères d'ulcération inflammatoire non spécifique, sans jamais d'infiltration plasmocytaire, ni de dépôt de paraprotéines (mais cette dernière notion ne semble pas avoir été

particulièrement recherchée). Il ne paraît donc pas, dans le cas des dysglobulinémies malignes, s'agir d'une lésion métastatique.

-Par ailleurs, le myélome s'accompagne volontiers d'amyloïdose et, de son côté, le pyoderma gangrenosum est - classiquement - souvent associé à une infection profonde chronique. Représenterait-il une forme particulière d'amylose ?

-La plupart des auteurs accordent un rôle prépondérant à l'affaiblissement du contingent des globulines immunitaires, et les succès de la thérapeutique substitutive par les gammaglobulines semblent leur donner raison.

D'autre part, il est frappant de constater la fréquente association de troubles intestinaux d'une part avec le pyoderma gangrenosum (colite ulcéreuse) ensuite avec l'agammaglobulinémie de l'adulte (Sprue-like syndrome).

Or, chaque fois qu'une globuline anormale a vu sa nature précisée par l'immunoélectrophorèse, il s'agissait d'une β_2 A globuline; on pourrait donc supposer que la défaillance de ce groupe protéique soit quantitative, soit à cause de son remplacement par une protéine pathologique, non fonctionnelle, entraînerait un affaiblissement des réactions immunitaires de la peau, et accessoirement de l'intestin.

2°) Est-ce que la coexistence avec une dysglobulinémie résume l'étiologie du pyoderma gangrenosum ?

A priori non; c'est une lésion qui a, depuis toujours, intrigué les cliniciens, mais il semble n'y avoir aucun accord entre ces derniers en ce qui concerne les hypothèses pathogéniques.

A) Rappel des théories pathogéniques classiques

1. Les théories infectieuses ,

ont été les premières mises à l'honneur.

a) Il s'agissait essentiellement de germes microbiens

- de nombreux agents pathogènes ont été isolés à partir des lésions cutanées (pus; sérosité) :

- . Staphylocoque doré pathogène
 - . Streptocoques; pyocyaniques; proteus
 - . colibacilles; bacilles fusiformes
- et même association fuso-spirillaire (DEGOS)

- leur rôle est diversement interprété :

- . Pour certains auteurs, il s'agirait d'une association microbienne particulièrement virulente (thèse de DENIS)
- . Pour d'autres, la responsabilité incomberait à un seul germe, lui aussi particulièrement virulent:
 - Pseudomonas pyocyanea (KORTING et ADAM)
 - Staphylocoque doré pathogène, retrouvé dans les biopsies profondes et qui, injecté à l'animal par voie sous-cutanée détermine des lésions de pyodermite gangréneuse typique (P.CHEVALLIER dans la thèse de Mme HANH; M. LEVY-BRUHL; WENTHOLT).
 - Bacille fusiforme (PANJA)
 - Infections à Rickettsia (BAZEX)

Mais comment expliquer alors que la lésion d'origine soit souvent stérile (PERCIVAL; AYRES et AYRES) ? Les auteurs ont tenté d'expliquer ce paradoxe par des

b) Théories virales .

En particulier (VAN der MEIREN et coll.) virus du groupe variole-vaccine.

c) Enfin si, autrefois, la syphilis était considérée comme la principale étiologie (elle était en effet très souvent

présente, du fait de sa fréquence propre), cela ne paraît plus admissible aujourd'hui (tous nos malades ont une sérologie négative).

2. Les autres théories

La plupart des auteurs considèrent que la flore microbienne ne constitue qu'un phénomène de surinfection, et attachent une importance indiscutable aux :

a) Affections associées

parmi lesquelles

1- La colite ulcéreuse

occupe encore une place de choix.

- Réalisant un tableau clinique de rectocolite hémorragique, confirmé par rectoscopie et lavement baryté; évoluant par poussées, améliorée par la corticothérapie et la salazopyrine, nécessitant parfois l'intervention chirurgicale.
- BRUNSTING, GOECKERMANN et O'LEARY mettent les premiers l'accent sur l'association pyodermite phagédénique-colite ulcéreuse, et lui confèrent le nom de "pyoderma gangrenosum". A leur suite, MAC CARTHY et FIELDS , LANE et STROUD, JONES, KIEL, WEINER, PERRY, BARGEN, RICKETTS, JANKELSON et MAC CLURE, RUSSELL constatent qu'il existe un parallélisme certain entre les deux affections (aggravation simultanée, amélioration de la lésion cutanée avec le traitement de l'affection intestinale et guérison des ulcérations après colectomie (RICKETTS)
- La plupart de ces auteurs admettent que la colite ulcéreuse entraîne un affaiblissement de l'individu, facilitant l'installation de la lésion cutanée; celle-ci serait déclenchée, selon les uns par un agent

microbien, selon d'autres par un enzyme protéolytique entraînant une "digestion de la peau" (STOUGHTON et CLARK, WARREN et SOMMERS).

- Pour d'autres, l'intestin serait le point de départ d'une dissémination microbienne, entraînant à titre "métastatique" la lésion cutanée, les mêmes germes étant retrouvés dans les selles et sur la peau : HASSELMANN recueille ainsi dans les deux lésions (cutanée et intestinale) un proteus et un pyocyanique et guérit les deux affections par la polymyxine locale et générale. Pour CARRIERE, le germe commun est un virus.
- Plus intéressante est l'opinion de WEISS, GROLLMANN et COHEN: SARACENTI et CARLESIMO, et surtout de ROSTENBERG qui, s'appuyant sur l'expérimentation invoquent l'intervention d'un phénomène de SCHWARTZMANN (le même phénomène serait alors en cause, d'après ces auteurs dans les vaccines, varicelles et pemphigus gangréneux de l'enfant).

Il s'agirait d'un véritable conflit antigène-anticorps avec facteur sensibilisant et facteur déclenchant, lésion cutanée et lésion profonde ayant chacune son rôle à jouer, mais dans un ordre impossible à déterminer. ROSTENBERG suppose que l'on peut réduire l'intensité du phénomène en injectant des substances qui neutraliseraient le facteur déclenchant, ou le facteur sensibilisant.

Il cite en exemple les succès obtenus par SCHMIDT qui guérit à la fois colite ulcéreuse et pyoderma gangrenosum par des injections, dans l'ulcère, de sérum hyperimmunisé contre le streptocoque. L'on pourrait en rapprocher l'efficacité - indiscutable dans cer-

tains cas (P. CHEVALLIER) - des auto-vaccins préparés à partir de staphylocoques ?

On peut se demander si l'action spectaculaire des corticoïdes sur le pyoderma gangrenosum d'une manière générale, ne s'expliquerait pas par son action dans le conflit antigène-anticorps (WRIGHT et GRECO)

[2]- Beaucoup d'autres affections ont été décrites comme associées au pyoderma gangrenosum:

- Les autres affections digestives
 - . appendicite perforée (BREWER et MELENEY; LANE et STROUD)
 - . iléite régionale, polypose colique diffuse (PERRY et BRUNSTING)
 - . ulcère gastrique (PIERARD, DE BERSAQUES et KINT)
- Les infections génito urinaires en particulier cystite
- Les suppurations profondes pleurésies purulentes, empyèmes, pyonéphoses.
- Les infiltrats pulmonaires non tuberculeux (SCHÜPPLI et BIRKAUSER)
- Les péricardites (LANE et STROUD; WEISS, GROLLMANN et COHEN)
- Les infections péri-dentaires (COHEN; KIEL)
- AYRES et AYRES individualisent, sur quatre cas, une entité "pyoderma gangrenosum-arthrites-éruption vésiculeuses évoquant la maladie de DUHRING-BROCQ". Enfin, MINTZER signale des altérations des ongles, et SANDERIK et TON un psoriasis.

[3]- De plus en plus, on tend à admettre qu'il n'y a pas forcément interdépendance entre la lésion cutanée et

les affections associées, car :

- le pyoderma gangrenosum peut être isolé
- il peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution de la lésion associée, mais on garde encore l'arrière-pensée d'une cause commune.

- . Psychique (M. GIRARD) avec guérison des lésions intestinales et cutanées par les psychotoniques.

- . PERCIVAL, s'appuyant sur l'histologie souligne les analogies présentées par la lésion initiale du pyoderma gangrenosum et celle de la colite ulcéreuse (vésicule ou pustule de contenu stérile), le premier stade étant la désintégration épithéliale. Par l'intermédiaire de quel agent: substance chimique ? virus ?

THIERS et LEVRAT admettent également l'existence d'un processus commun aux deux affections

b) Lorsque la pyodermite phagédénique apparaît de façon isolée,

les auteurs se sont posé la question

- d'une hypersensibilité de la peau aux agressions infections-traumatismes,

- d'une réactivité augmentée mais non spécifique de la peau (KRESBACH)

- d'une "réaction allergique" de la peau (CLARK; MARIA BALINA)

- d'une "allergie vasculaire" (WALTHER)

- d'une "réaction hyperergique" de l'organisme (SCHÜPPLI et BIRKHAUSER)

c) Enfin, très souvent, sans base objective, on incrimine une diminution générale de résistance de l'individu :

- nutrition , avitaminose, anémie , hypoprotéinémie (RUSSEL), éthylisme, toxicomanie; mais cette hypothèse n'est certainement pas valable dans tous les cas, la pyodermite phagédénique survenant fréquemment chez des sujets en bon état général.
- Peu à peu s'est installée la notion de carence en anti-corps :
 - . Le principe avait déjà été entrevu par DARIER, et même BRUNSTING.
 - . COHEN parlait d'une "insuffisance en facteur de protection" de la peau et de l'intestin, mais cette hypothèse n'a jamais été étayée biologiquement avant MARCUSSEN.

B) Intérêt de la dénomination proposée.

L'évolution générale de ces théories ne paraît pas en désaccord avec la notion d'une dysglobulinémie entraînant un bouleversement général de l'organisme et un affaiblissement des réactions immunitaires.

Par ailleurs il est frappant de constater que les auteurs rapportant des cas de pyoderma gangrenosum, associés ou non avec une rectocolite hémorragique, ne font pratiquement jamais mention d'études électrophorétiques du sérum de leurs malades: peut-être existait-il des désordres globuliniques qui sont restés ignorés ?

D'où l'intérêt de proposer le terme de "pyodermite phagédénique dysglobulinémique" qui, s'il ne prétend pas résumer toutes les étiologies du pyoderma gangrenosum, a tout au moins le mérite de faire rechercher systématiquement, devant des lésions de pyodermite phagédénique, la dysglobulinémie ou la plasmocytose maligne sous-jacente.

CONCLUSIONS

1°) L'étude d'une observation personnelle de myélome révélé par des ulcérations cutanées phagédéniques restées jusqu'à la mort au premier plan de la scène clinique, a conduit à rechercher les observations analogues de la littérature comportant l'association d'ulcérations phagédéniques à un syndrome biologique consistant en anomalies quantitatives et qualitatives des globulines sériques du système gamma, décelées par l'électrophorèse, précisées éventuellement par l'immunoélectrophorèse et l'ultracentrifugation. Dix-huit observations ont été retrouvées, et pour l'ensemble de ces dix-neuf cas, on propose l'appellation commune de "pyodermite phagédénique dysglobulinémique".

2°) La lésion cutanée est comparable dans tous les cas :

- cliniquement :

- . ulcération à caractère extensif, dont la progression s'effectue par l'intermédiaire du bourrelet périphérique inflammatoire
- . cicatrisation à partir du centre
- . caractère suppuratif lié à la présence d'une flore microbienne variée, dont l'élément le plus constant est le staphylocoque doré pathogène. Ces germes sont sensibles aux antibiotiques courants; on admet classiquement qu'ils sont le fait d'une surinfection.

- histologiquement: aspect d'ulcération nécrosante non spécifique.

3°) L'apparente diversité des anomalies globuliniques classées en trois catégories :

- hypogammaglobulinémie essentielle, acquise de l'adulte
- plasmocytoses malignes
- présence d'une globuline anormale isolée explique les divergences observées dans les modalités évolutives, et dans les effets de la thérapeutique :
- échec de l'antibiothérapie isolée
- résultat parfois décevant des injections de gamma globulines
- succès souvent spectaculaire de la corticothérapie

4°) Une rapide revue des manifestations cutanées survenant au cours des agammaglobulinémies et des plasmocytoses malignes souligne la grande rareté de la pyodermite phagédénique dans le cadre de ces affections.

Il faut souligner cependant que :

- certaines dysglobulinémies peuvent passer inaperçues par défaut d'exploration électrophorétique
- dans plusieurs observations rapportées, le manque de recul ne permet pas d'étiqueter avec précision certaines dysprotéinémies, dont la seule manifestation objective est la présence d'une globuline anormale à l'électrophorèse : s'agit-il d'une simple "curiosité biologique", ou d'un myélome multiple dont la symptomatologie se complètera peu à peu ?

5°) L'existence d'une anomalie globulinique ne résume pas toutes les étiologies de la pyodermite phagédénique, comme le montre le rappel des théories pathogéniques classiques.

Il est cependant frappant de constater la fréquence des manifestations intestinales associées :

- d'une part au "pyoderma gangrenosum" (rectocolite hémorragique)

- d'autre part aux agammaglobulinémies de l'adulte (Sprue-like" syndrome)

6°) Dans toutes les observations comportant une analyse immuno-électrophorétique, l'anomalie porte sur les β_2 globulines : d'où l'hypothèse - purement spéculative ! - d'un éventuel rôle immunitaire à tropisme cutané, joué par le groupe des β_2A globulines; une défaillance, par insuffisance quantitative ou par substitution d'une "paraprotéine" entraînerait alors la formation de lésions cutanées particulièrement sévères.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABELE, D.C; DOBSON, R.L; NEWSOME, J.F; LINEBERGER, A.S :
Gangrène cutanée progressive et fatale associée à une
hypogammaglobulinémie - AMA Arch.derm. 82-565-9 Oct.1960
2. AMADO, R; BOLGERT, M : Manifestations cutanées révélatrices
d'une maladie de KAHLER - Bull.Soc.fr.derm.Syph. 70-367-71;
1963
3. ARON, E; VARGUES, R; GROUSSIN, P; MICHON, J: Les agamma et
hypogammaglobulinémies - Presse médicale 71-2625-2630. 1963
4. ARRIGHI, F : La dermatologie au secours de la médecine générale: Erythème de type érythrodermique révélateur d'une maladie
de KAHLER - Bull.Soc.fr.derm. Syph.68 -103-5. 1961
5. AYRES, S; AYRES, S : Pyoderma gangrenosum associé à un syndrome
inhabituel d'ulcères, vésicules et arthrite.
AMA Arch. of dermatology 77- 269-80. 1958
6. BALINA, M.L : Phagédénisme géométrique de BROcq et Cl.SIMON.
Rev.Argent.dermatosif 39/1. 66-9. 1955. Résumé in excerpta
1956 T 10 p. 372
7. BARANDUN, S; STAMPFLI, K; SPENGLER, G.A; RIVA, G : Manifestations
cliniques des syndrômes de carence en anticorps.
Helvetica medica acta p.163-367. 1959
8. BECKE, R.F.A; ROSE, T.F : Pyoderma gangrenosum contrôlé par la
cortisone - A propos d'une observation.
Med.J.Aust. 633.36 . 1959
9. BERNARD, J; SELIGMANN, M : Myélomes et dysglobulinémies
Revue du Praticien IX 116 . 1717-20 . 1959
10. BERNHEIM, M; FRANCOIS, R; GILLY, R : Les insuffisances en gamma-
globulines; leur rôle dans les infections du premier âge.
Sem. des Hôpitaux (Annales de pédiatrie)4 /1. 1-8. 1957
11. BERNHEIM, M; FRANCOIS, R; LARBRE, F; ROSENBERG, D; CREYSSEL, R;
MANUEL, Y; FREYCON, M-T : Les carences dissociées en anticorps
(à propos d'une observation d'infections à répétition par
absence de β_2 M et β_2 A globulines) Pédiatrie XIX-2. 189-200.
1964

12. BERNIER, G.M : Hypogammaglobulinémie de l'adulte
Amer. J.Med. 36. 618-23. 1964
13. BLOOM, D; FISHER, D; DANNENBERG, M : Pyoderma gangrenosum
associé à une hypogammaglobulinémie
AMA Arch.derm. 77. 412-21. 1958
14. BOUSSER, J; CHRISTOL, D; ZITTOUN, R: Purpura hyperglobulinémique
de WALDENSTRÖM et syndrome de SJÖGREN-GOUGEROT .
Deux nouveaux cas - Sem.Hop.Paris. 37. 2531-7. 1961
15. BOTHIER, F : La macroglobulinémie de WALDENSTRÖM
Thèse Lyon 1961
16. BRUNSTING, H.A : Pyoderma gangrenosum associé avec une colite
ulcéreuse chronique - Ohio.St.méd.I. 50/12- 1150-1. 1954 -
Résumé in excerpta 1956 p.62
17. BRUTON, O.C : Dix ans d'agammaglobulinémie.
J.Pediatrics 60. 672-6. 1962
18. CARRIERE, M : Déterminations cutanées au cours d'une rectoco-
lite hémorragique - Arch.mal.app.dig. 52-1171. 1963
19. CLARK, D.M : Pyoderme gangrenosum- Aust.J.derm. 3/1. 17-26
1955. Résumé in excerpta 1956 T 10 p. 372
20. COWAN, M.A : Ulcérations cutanées au cours d'un myélome
multiple. British.J.derm. 73. 415. 1961
21. CROIZAT, P; CREYSSEL, R: Les troubles des protéines du sérum
dans les hémopathies malignes - Revue du praticien XI-6.
587-96. 1961
22. CROIZAT, P; CREYSSEL, R; REVOL, L; ARNAUD; ROYER; TAINE; MOULIN:
A propos de 7 observations de cryoglobulinémie
Lyon médical 31. 155-68. 1959
23. DEBRAY-SACHS, M; SACHS, Ch.: La protéine anormale du myélome
Ann.biol.clin. 20. 937.49. 1962
24. DEGOS. Traité de dermatologie - Flammarion
25. DENIS, J: Contribution à l'étude et au traitement du phagédé-
nisme géométrique de BROcq et Cl. SIMON.
Thèse Paris 1957

26. DUPERRAT,B : Manifestations cutanées de la cryoglobulinémie
Arch.belges.derm. Syph. 13 14 - 310-20. 1957
Résumé in excerpta 1959 T 13 p. 362.
27. DUPERRAT,B; GOGUEL,A; GALY,C: Phagédénisme cutané faisant
découvrir une dysglobulinémie latente.
Bull.Soc.fr. derm. Syph. 69. 11. 1962
28. EASTHAM,R.D; YEOMAN,W.B : L'hypogammaglobulinémie dans le
myélome - Acta.med.Scand. 166 - 241-7. 1960
29. FABRE,S : La maladie de KAHLER - Presse médicale 72 118.
1063-66. 1964
30. FAUVERT,R: Conception d'ensemble des dysprotéïnémies.
Valeur d'orientation des signes cliniques et biologiques
usuels. Ann.biol.clin. 20/10-12. 829-837. 1962
31. FAYOLLE,J: Les plasmocytoses malignes dermatropes
Thèse Lyon 1957
32. FAYOLLE,J: Les expressions cutanées de la maladie maligne
à plasmocytes - Ann.derm.Syph. Paris 90. 47-51 1963
33. FERGUSON,A-G: Pyoderma gangrenosum.
British J.derm. 74. 197-8 1962
34. FISHER,A.A. discussion du cas de STRITZIER - AMA Arch.derm.
76. 366 1957
35. FLEISCHNACKER,H : Altérations cutanées dans les maladies
hématologiques - Hautarzt 5/4 . 179-82 1954
Résumé in excerpta 1956 T 10 p.69
36. PLEWETT,T.H; KER,F-L : Un cas de vaccine gangréneuse avec
hypogammaglobulinémie sévère - J.clin.path. 16. 271 1963
37. FRAME,B; PACHTER,M.R; NIZON,R.K : Myelomatose avec xanthoma-
tose- Ann. intern. Med. 54/1 134-41 1961
38. FREYCHET,A : Deux cas d'idiophagédénisme cutané disséminé,
l'un avec localisation viscérale.
Thèse Paris 1959
39. GALY,P; BRONE,J: Bronchopneumopathies récidivantes par
agammaglobulinémie de l'adulte. Lyon médical 44. p.789-806
1963

40. GENIEZ, J : A propos de l'agammaglobulinémie acquise, l'étude d'une observation - Thèse Clermont-Ferrand 1962
41. GIRARD, M; BEL, A; COULOT, M; VALLON, Mme C; BOCHU, M : Les lésions cutanées au cours de la rectocolite hémorragique. Lyon médical 210. 609-20 1963
42. GRUMBERS, E; AUPAIX, M; FIEVEZ, Cl: Un cas de cryoglobulinémie avec lésions cutanées. Arch.belges derm. Syph. 228.231 1958
43. HAHN, L : L'idiophagédénisme de P. CHEVALLIER. Son origine staphylococcique et sa guérison par la vaccination spécifique. Thèse Paris 1934
44. HASSELMANN, C.M: Pyoderma gangrenosum avec bacilles pyocyaniques et proteus, dans une colite ulcéreuse. Z.Haut.U. Geschlkr . 21/10- 267-269 1956
Résumé in excerpta 1957 T 11. p. 269.
45. HEREMANS, J: Les globulines sériques du système gamma. Leur nature et leur pathologie. Editions ARSCIA, Bruxelles-MASSON, Paris
46. HICKS, A.R.H : Ulcus migrans - British.J.derm.Syph. 62 - 124. 1950
47. JANKELSON, I.R; MAC CLURE, Ch.W : Lésions cutanées au cours de l'évolution d'une colite ulcéreuse. Acta derm. vén. Stockholm 21. 255.67 1940
48. KALO, N: La formule protéique plasmatique des cirrhoses du foie - Thèse Lyon 1961
49. KARLTORP, N: Pyoderma gangrenosum avec et sans hypogammaglobulinémie - Acta.derm.vén. Stockholm 43. 265-70 1963
50. KORTING, G W; ADAM, W : echtyma gangrenosum de l'adulte - Arch.derm.Syph. Berlin 199/5 - 481-95 1955
Résumé in excerpta 1956 T 10 p.238
51. KRESBACH, H: Contribution à l'étude de ladite pyodermite ulcéreuse - Arch.klin. exper. derm. 208/2. 128-59 1959
52. KUSHNER, D.S; JZANTO, P.B : Hypogammaglobulinémie, ulcères de jambe et granulome miliaire terminal. JAMA 171 303.11 1959
53. LAPLANE, R; BURTIN, P; CURIONI, S: Sur un cas d'agammaglobulinémie atypique. Etude biologique et génétique. Sem.hop.Paris (Annales Pédiatrie) 25/5- 281-90 1962

54. LAROCHE, Cl; NENNA, A; SELIGMANN, M: Dysprotéinémie pseudo-myélomateuse au cours de pyonéphroses.
Presse médicale. 72. 2833-37 1964
55. LATIMER, E.O; EDWARD, J; FITZSIMONS, Ph.D; RHOADS, P.S :
Hypogammaglobulinémie associée à une infection sévère d'une plaie opératoire - JAMA 158 - 1344-47. 1955
56. LAWSON, H.A; STUART, C.A; PAULL, A.M; PHILLIPS, A.M; PHILLIPS, R.W;
Etudes sur le taux d'anticorps sanguins chez des malades atteints de myélome multiple- New.Engl.J.Med. 252. 13-18 1955
57. LEBON, J; MESSERSCHMITT, J; AMOUYAL, J : Manifestations cliniques initiales du myélome multiple.
Presse médicale 64/25 587. 1956
58. LEVER, W.P; SCHULTZ, E.L; MULEY, N.A : Les protéines du plasma dans diverses affections cutanées (étude électrophorétique).
AMA. Arch.derm. 63. 702-728 1951
59. LEVRAT, M; THIERS, H; TRUCHOT, R; MOULIN, G; MOULINIER, S :
Lésions cutanées au cours des rectocolites hémorragiques
Lyon médical. 210. 269.80 1963
60. LEVY, J; HEITZ, R: Le myélome avec agammaglobulinémie -
Strasbourg méd. 14. 213.9. 1963
61. LONG, P.I; CHISU, T. UESU : Pyoderma gangrenosum.
J.A.M.A. 187. 336.9. 1964
62. MALLARME, J; AUZEPY, Ph : Etude cytologique des dysprotéinémies au microscope optique
Ann.biol.clin. 20/10-12. 839.54 1962
63. MALLARME, J; FAUVERT, R; HARTMANN, L; ORCEL, L : Etude clinique et hématologiques de la maladie de KANLER.
Revue du Praticien. IX.16. 1721-47. 1959
64. MARCUSSEN, P.V : L'hypogammaglobulinémie dans le pyoderma gangrenosum - J.Invest.derm. 24. 275-80 1955
65. MARTIN, W.J; MATHIESON, D.R: Une nouvelle dysglobulinémie : la pyroglobulinémie - Proc.Staff.Mayo clinc.34/4- 95-101 1959
66. MORGINSON, W.J; WOOD, D.C; BURGESS, L: La thérapeutique par les gamma globulines dans les staphylococcies cutanées chroniques
AMA.Arch.derm. 79 305-10 1959
Résumé in excerpta 1960 T14 p.50

67. OSSERMANN, E.F : Myélome plasmocytaire. Aspects cliniques
New.Engl.J.med. 261. 952-60 et 1006-14 1959
68. PERCIVAL, G.H : Pyoderma gangrenosum: L'histologie de la
lésion d'origine - Brit.J.derm. 69- 130-6 1957
69. PERRY, H.O; BRUNSTING, L.A: Pyoderma gangrenosum : étude clinique de 19 cas - AMA. Arch.derm. 75/3 380-6 1957
70. PETROVA, L.Y: Etude électrophorétique des protéines du sérum dans les pyodermes chroniques graves.
Trudy voronezhsk-med.inst.39. 28-32 1961
Résumé in excerpta 1961 p.320
71. PETROVA, L.Y: Les protéines et lipoprotéines sanguines chez les malades atteints de pyoderme chronique grave.
vestn.derm.I. vener. 12. 36-40 1962
72. PIERARD, J; DE BERSAQUES, J; KINT, A: A propos du pyoderma gangrenosum de BRUNSTING, GOECKERMANN et O'LEARY (Phagédénisme géométrique de BROCCQ) - Arch.belges derm.Syph. 16/4 421-43 1960
73. ROCKL, H; BORCHERS, H; SCHRÖPL, F: Lymphoréticulose cutanée avec macroglobulinémie : est-ce une forme particulière de macroglobulinémie de WALDENSTRÖM ?
Haut. 13/11. 491-99 1962
74. ROCKL, H; KNEDEL, M; SCHRÖPL, F : A propos de la révélation d'une paraprotéïnémie par une pyoderme ulcéreuse serpiginieuse (Pyoderma gangraenosum - dermatite ulcéreuse -
Haut. 15/4. 165.71 1964
75. ROSTENBERG, A : Le phénomène de SCHWARTZMANN: Revue sous l'angle d'applications dermatologiques possibles.
Brit.J.derm. 65 - 389. 1953
76. SANDERINK, J.F.H; TON, J-G : Malade présentant une pyoderme gangréneuse progressive (ulcère de MELENEY), et un psoriasis avec phénomène de KÖBNER post-opératoire.
Ned T. geneesk 106/19 981-85 1962
Résumé in excupta 1962 p.577
77. SARACENTI, G; CARLESIMO, O: Pyoderme gangréneuse associée d'une colite ulcéreuse non spécifique.
Progr.Med.(Naples) 17/6 206 1961
Résumé in excerpta 1962 p.122

78. SOLANO,E; ASCH,V.H : Le pyoderme gangréneux.
Rev.med.Costa Rica 18/324 183.88 1961
Résumé in Annales de Dermatologic 1962 T 89
79. SCHUPPLI,R; BIRKHAUSER,H : Un cas de pyoderma gangrenosum,
avec atteinte pulmonaire.
Dermatologica (Bâle) 115/4 648-55 1957
80. SIGUIER,F; BETOURNE,Cl; LEVY,R; DAUSSET,J: Les agammaglobu-
linémies dites "acquises" de l'adulte avec splénomégalie-
Bull.soc.Méd.hop.Paris 913-18 1957
81. STOOP,JW; BALLIEUX,R.E; WEYERS,H.A : Paraprotéïnémie avec
déficit secondaire en globulines immunes chez un nourris-
son - Pediatrics 29/1, 97-104 1962
82. STRITZLER,C: Atrésie de la narine gauche et déformation de
la lèvre supérieure, séquelles d'un pyoderma gangrenosum
de la lèvre supérieure, chez un malade présentant une
hypogammaglobulinémie - AMA Arch.derm. 76. 366 1957
83. THIERS,H; COLOMB,D; MOULIN,G: Amyloïdose systématisé de
LUBASCH-PICK (à type d'homme orange de GOUGEROT) avec mani-
festations viscérales, symptomatique d'une maladie à plas-
mocytes sans myélome cliniquement décelable. Bull.Soc.fr.
derm. Syph. 68 - 523-5 1961
84. TRAEGER,J; FRANCOIS,B: Les carences immunitaires par insuf-
fisance en globulines - Ure Med. 42/13 9-12 1961
85. TRUTNEV D-A; PETROVA,L-Y: la fonction détoxiquante du foie
chez les malades atteints de pyodermite chronique grave
vop.derm.ven. (voronezh) 46 19-21 1962
Résumé in excerpta 1963 p.534
86. VAN DER MEIREN,L; ACHTEN,G; KESTELYN,J;: A propos de 3 cas
de pyoderma gangrenosum - Bull.soc.fr.derm.Syph. 70/2 204-9
1963
87. WALTHER,D: A propos d'un cas de pyoderma gangrenosum associé
à une colite ulcéreuse. Z.Haut.U.Geschlcz 17/12 355-361
1954
Résumé in excerpta 1956 p.102.
88. WENTHOLT,H.M: Pyodermite chronique ulcéreuse.
Haut. 6/9 410-12 1955
89. WHITE,C.M: Vaccine gangréneuse dûe à une hypogammaglobuliné-
mie - Lancet 969-71 1963

90. WIENER, K : Manifestations cutanées des maladies de système. Quelques syndromes cutané-viscéraux Med.clin.N.Amer. 43/3 689.704 1959
 91. WRIGHT, ET; GRECO, D.J: Pyoderma gangrenosum (un cas contrôlé par la cortisone) - AMA, Arch.derm. 74. 543-546 1956
 92. ZIELINSKI, W: Les infections par agammaglobulinémie congénitale - Thèse Paris 1959.
-

TABLEAUX

pages 33 A à 33 I

- I - Tableau principal: examens concernant plus particulièrement la dysglobulinémie
- II - Examens à portée générale
- III - Etude de la carence en anticorps
- IV - Efficacité du traitement
- V - Classification des observations par diagnostic

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
Introduction et définition du sujet	1
La lésion cutanée	2
Les observations	6
Analyse des observations	34
Les hypogammaglobulinémies	34
Les paraprotéinémies	44
Commentaires	58
Signes cutanés des dysglobulinémies.....	58
Rapports entre dysglobulinémie et pyodermite phagédénique....	69
Conclusions	77

CONCLUSIONS

- 1°) Etude de dix neuf observations (une personnelle et dix huit dans la littérature) d'ulcérations cutanées phagédéniques associées à des anomalies des globulines sériques du système gamma, pour lesquelles on propose l'appellation commune de "pyodermite phagédénique dysglobulinémique".
- 2°) L'unité de ces observations est réalisée par la lésion cutanée identique dans tous les cas (ulcération phagédénique et purulente, de caractère extensif et rebelle; histologiquement non spécifique).
- 3°) Mais les anomalies globuliniques sont variées:
 - hypogammaglobulinémie essentielle, idiopathique de l'adulte
 - myélome multiple
 - présence d'une globuline anormale isolée
- 4°) La revue des manifestations cutanées des dysglobulinémies révèle la rareté de la pyodermite phagédénique.
- 5°) la dysglobulinémie ne résume pas toutes les étiologies du pyoderma gangrenosum (théories pathogéniques classiques)
- 6°) L'anomalie porte de façon elective sur les β_2 A globulines d'où l'hypothèse d'un rôle immunitaire à tropisme cutané, joué par celles-ci.

Le Président de thèse :

Pr. THIERS

VU, le Doyen :

J. F. CIER

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 15 mai 1965

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

P. LOUIS

